



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :

C07H 17/075, A61K 31/70

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 99/35155

(43) Date de publication internationale:

15 juillet 1999 (15.07.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00014

(22) Date de dépôt international: 7 janvier 1999 (07.01.99)

(30) Données relatives à la priorité:

98/00116	8 janvier 1998 (08.01.98)	FR
98/12936	15 octobre 1998 (15.10.98)	FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HAESSLEIN, Jean-Luc [FR/FR]; 72, rue du Général de Gaulle, F-77181 Courtry (FR). KLICH, Michel [FR/FR]; 9, rue Robert Jumel, F-93250 Villemomble (FR). LAURIN, Patrick [FR/FR]; 46, rue Danton, F-93100 Montreuil (FR). MUSICKI, Branislav [YU/FR]; 28, rue de Domrémy, F-75013 Paris (FR). PERIERS, Anne-Marie [FR/FR]; 5, rue du Pré de l'Encens, F-77230 Moussy-le-Neuf (FR).

(74) Mandataire: TONNELIER, Marie-José; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

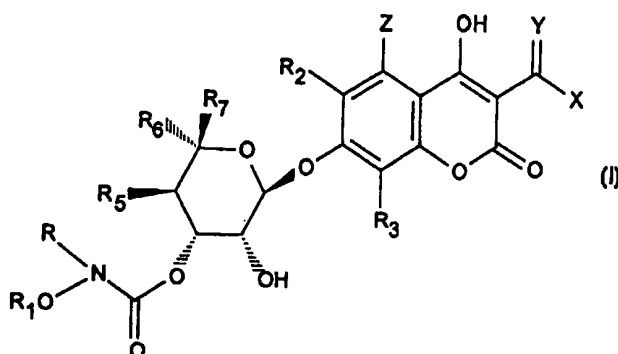
Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(54) Title: NOVEL AROMATIC AMIDES, PREPARATION METHOD AND APPLICATION AS MEDICINES

(54) Titre: NOUVEAUX AMIDES AROMATIQUES, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS



## (57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I), in which Y is oxygen, N-Nalc<sub>1</sub> or NOalc<sub>2</sub>; X represents hydrogen, hydroxyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, CONOR or NRcRd, Rc and Rd being hydrogen or alkyl; Z represents hydrogen, halogen or free, etherified or esterified OH; R<sub>2</sub> hydrogen or halogen; R<sub>3</sub> hydrogen, alkyl or halogen; R hydrogen or alkyl; R<sub>1</sub> hydrogen, alkyl, alkenyl or alkynyl; R<sub>5</sub> hydrogen or O-alkyl; R<sub>6</sub> alkyl or CH<sub>2</sub>-O-alkyl and R<sub>7</sub> hydrogen or alkyl; or R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> form with the carbon atom which bears them a cyclic radical containing up to 8 carbon atoms. The compounds of formula (I) have antibiotic properties.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet les composés de formule (I), dans laquelle: Y oxygène, N-Nalc<sub>1</sub> ou NOalc<sub>2</sub>; X hydrogène, hydroxyle, alkyle, alkenyle, alkynyle, alkoxy, CONOR ou NRCrd, Rc et Rd hydrogène ou alkyle; Z hydrogène, halogène ou OH libre, étherifié ou estérifié; R<sub>2</sub> hydrogène ou halogène; R<sub>3</sub> hydrogène, alkyle ou halogène; R hydrogène ou alkyle; R<sub>1</sub> hydrogène, alkyle, alkenyle ou alkynyle; R<sub>5</sub> hydrogène ou O-alkyle; R<sub>6</sub> alkyle ou CH<sub>2</sub>-O-alkyle et R<sub>7</sub> hydrogène ou alkyle, ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment avec l'atome de carbone qui les portent un radical cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone. Les composés de formule (I) présentent des propriétés antibiotiques.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

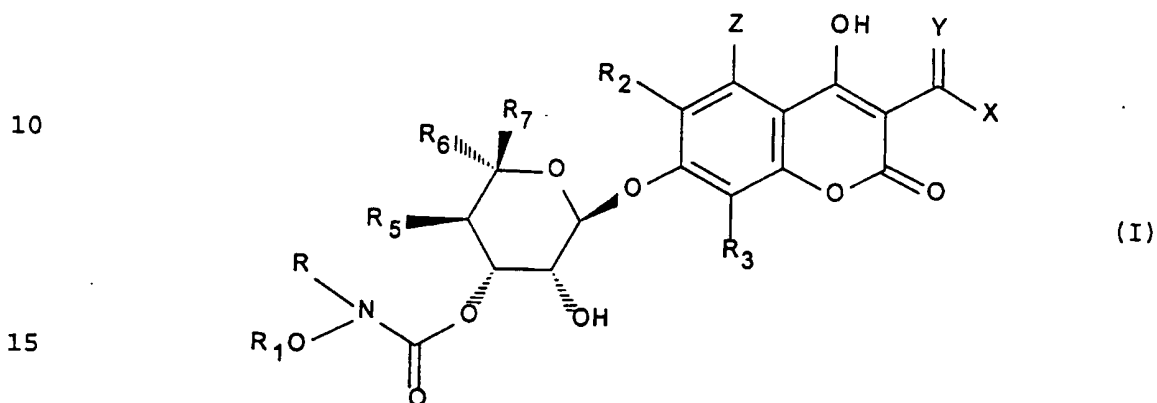
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouveaux amides aromatiques, leur procédé de préparation  
et leur application comme médicaments.

La présente invention concerne de nouveaux amides  
aromatiques, leur procédé de préparation et leur application  
5 comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



dans laquelle :

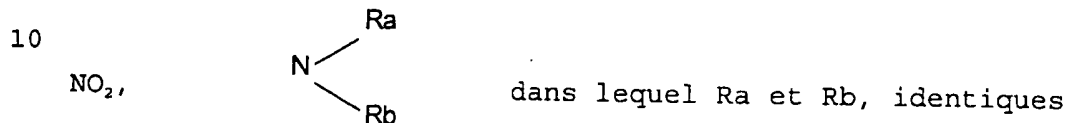
- 20 - Y représente un atome d'oxygène, ou un radical N-Nalc<sub>1</sub> ou NOalc<sub>2</sub>, dans lequel alc<sub>1</sub> et alc<sub>2</sub> représentent un radical alkyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un ou  
25 plusieurs atomes d'halogène, par un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un radical hétérocyclique, par un ou plusieurs radicaux



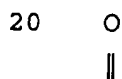
dans lequel Ra et Rb identiques ou différents

- 35 l'un de l'autre représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont joints un hétérocycle pouvant renfermer en outre un autre hétéroatome choisi parmi

l'oxygène, le soufre ou l'azote,  
 X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre et ou  
 5 d'azote, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un radical hétérocyclique, un ou plusieurs radicaux OH libres ou estérifiés, C≡N,



ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical  
 15 alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou Ra et Rb forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, le soufre ou l'oxygène, ou X représente un radical alkoxy ou un radical



-C-NORe dans lequel Re représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants indiqués ci-  
 25 dessus,

ou X représente un radical NRcRd dans lequel Rc et Rd identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants  
 30 indiqués ci-dessus, ou Rc et Rd forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, le soufre ou l'oxygène,

- Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un  
 35 radical OH libre, étherifié ou estérifié,

- R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un atome d'halogène,

- R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
  - R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, , éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical C≡N, un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone,
  - R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical O-alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
  - 10 - ou bien R<sub>3</sub> représente un radical alkyle ou CH<sub>2</sub>-O-alkyle, dans lequel alkyle représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
  - R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
  - 15 - ou bien R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment avec l'atome de carbone qui les portent, un cycle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ainsi que les sels du composé de formule (I), lorsque les composés de formule (I) ont une fonction basique.
- Comme exemples de sels on peut également citer les sels
- 20 formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, paratoluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phosphorique et spécialement les acides stéariques, éthylsuccinique ou
  - 25 laurylsulfonique.

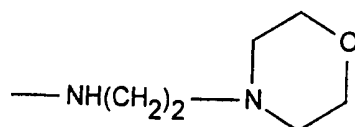
Dans la définition des substituants :

- le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle,
- 30 éthyneyle, propyneyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,
- l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou le brome,
- le radical aryle est de préférence le radical phényle,
- 35 - le radical hétérocyclique est de préférence le radical pyrrolyle, pyrrolidinyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, pipéridinyle, pipérazinyle, quinuclidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, morpholinyle, indolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, triazolyle, thiazolyle, azétidinyle, aziridinyle.

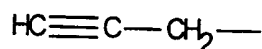
L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels Y représente un atome d'oxygène, ceux dans lesquels Y représente un radical NO-alkyle dans lequel le radical alkyle renferme jusqu'à 4 atomes de carbone, par exemple ceux dans lesquels Y représente le radical  $\text{NOC}_2\text{H}_5$ .

Parmi les composés préférés de l'invention on peut citer les composés de formule (I) dans lesquels X représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone et notamment le radical  $\text{CH}_3$ , ou encore ceux dans lesquels X représente un radical  $\text{NH}_2$ , ou encore ceux dans lesquels X représente le radical :

15



Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule (I) dans lesquels  $\text{R}_1$  représente un radical :



ceux dans lesquels R représente un atome d'hydrogène, ou encore ceux dans lesquels  $\text{R}_3$  représente un radical méthyle, ou encore ceux dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène, ou encore ceux dans lesquels  $\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène, ou encore ceux dans lesquels  $\text{R}_5$  représente un radical  $\text{OCH}_3$ , ou encore ceux dans lesquels  $\text{R}_6$  représente un radical méthyle, ou encore ceux dans lesquels  $\text{R}_7$  représente un radical méthyle, ceux dans lesquels  $\text{R}_7$  représente un radical éthyle, ceux dans lesquels  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  forment avec le carbone qui les porte un radical cyclopentyle.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale et tout particulièrement les composés des 1, 2, 3, 4, 5 et 9.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram telles

que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques, les entérocoques, listeria, anaérobies.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, broncho-pneumonie, suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites et la diphtérie. Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme *Haemophilus influenzae*.

L'invention a donc pour objet les composés de formule (I) à titre de médicaments.

L'invention a plus spécialement pour objet à titre de médicaments les composés indiqués ci-dessus comme composés préférés.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale ou injectable.

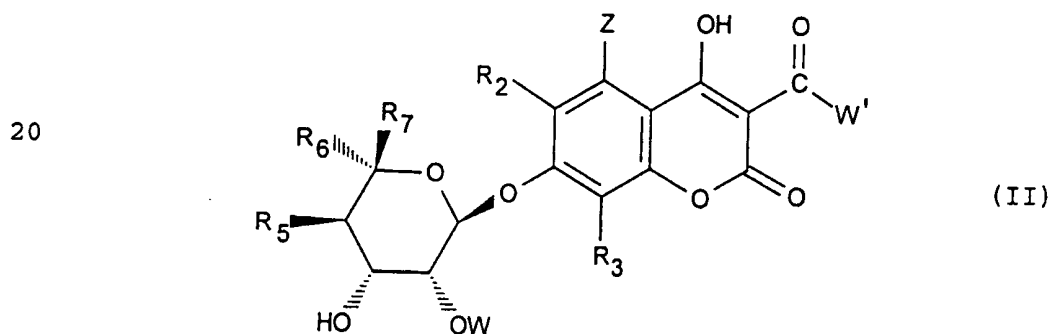
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine

animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

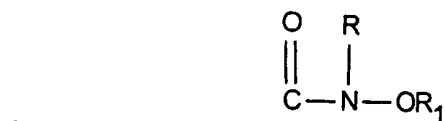
La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 3000 mg par jour par voie orale ou injectable, chez l'adulte pour les produits préférés.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



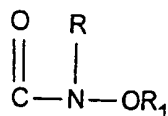
dans laquelle les radicaux  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  conservent leur signification précédente, OW représente un groupement hydroxyle bloqué et  $W'$  représente un radical alkyle ou Oalkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

30 - à l'action un agent susceptible d'introduire le radical



ou d'une suite d'opérations susceptibles d'introduire le

radical



5

- R et R<sub>1</sub> conservant leur signification précédente,  
 - à l'action d'un agent susceptible de libérer le radical  
 hydroxyle du radical OW,  
 - à l'action éventuelle d'un agent susceptible de remplacer  
 10 W' par le radical X différent de alkyle ou Oalkyle,  
 - à l'action éventuelle d'un agent susceptible d'introduire  
 le radical Y différent de l'oxygène,  
 - à l'action éventuelle d'un agent de salification.

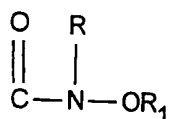
Les produits de formule (II) utilisés au départ du  
 15 procédé de l'invention sont des produits nouveaux, la  
 préparation de certains produits de formule (II) est donnée  
 ci-après dans la partie expérimentale.

Les autres produits de formule (II) peuvent être  
 synthétisés par analogie avec les procédés décrits dans la  
 20 partie expérimentale.

L'invention a plus spécialement pour objet les composés  
 de formule (II) dont la préparation est donnée dans la partie  
 expérimentale.

Dans un mode de réalisation préféré :

25 L'introduction du radical



30 se fait en plusieurs étapes, d'abord action d'un  
 phénylchloroformiate substitué ou non, puis action d'un  
 composé de formule R<sub>1</sub>ONHR  
 dans laquelle R<sub>1</sub> et R conservent leur signification  
 précédente,

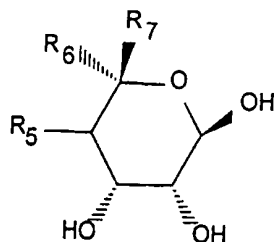
35 le groupe OH est bloqué sous la forme d'un tétra-  
 hydropyrane,

la libération de l'hydrolyse se fait par hydrolyse  
 acide, par exemple par action de l'acide paratoluène  
 sulfonique,

la transformation éventuelle du radical W' en radical X et la transformation du radical Y se fait selon les procédés classiques. Pour le radical Y, il s'agit notamment de l'action d'une amine.

- 5 L'invention a également pour objet un procédé caractérisé en ce que le produit de formule (II) est préparé par action d'un composé de formule (III)

10

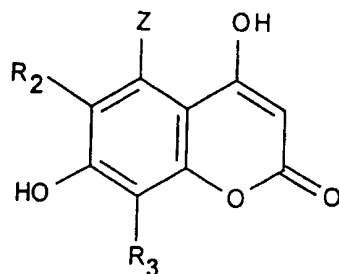


(III)

15

dans lequel R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> conservent leur signification précédente sur un composé de formule (IV)

20

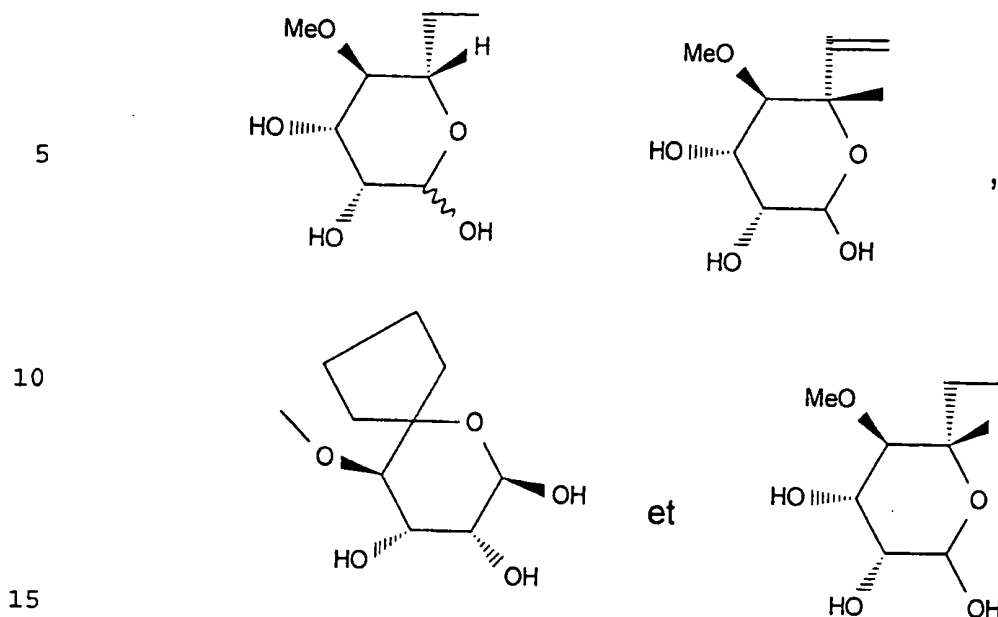


(IV)

25

dans lequel R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et Z conservent leur signification précédente, puis d'un agent de blocage du radical hydroxyle libre.

Les composés de formule (III) suivants sont nouveaux et sont  
30 en eux-mêmes un objet de la présente invention, à savoir :



Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Préparation 1 : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-

(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-

20 hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle

STADE A : 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-

hexopyranosyl)oxy]-8-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthoxy)-2H-1-

benzopyran-3-carboxylate d'éthyle

On agite sous atmosphère d'argon, une solution renfer-  
 25 mant 80 g de 7-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthoxy)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle dans 1200 ml de chlorure de méthylène. On ajoute à 0°C 52,07 g de 6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxo-hexopyranose et 71,22 g de triphényl-phosphine.

On introduit à 0°C, 54,78 ml d'azocarboxylate de  
 30 diisopropyle. Au bout d'une heure de réaction à température ambiante, on ajoute à nouveau 34 g de triphénylphosphine et 25,6 ml d'azocarboxylate de diisopropyle. On agite 16 heures à la température ambiante. On évapore à demi, filtre la suspension en éluant avec le mélange toluène/alcool  
 35 isopropylique (95-5). Lorsque le produit commence à passer, on poursuit avec un mélange à 6% d'alcool isopropylique. On obtient après empâtage dans 700 ml de mélange hexane/acétate d'éthyle (4-1), 64,4 g de produit recherché que l'on utilise

tel quel dans le stade suivant.

STADE B : 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-(triéthylsilyl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthoxy)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle

- 5 On agite sous argon à la température ambiante 50 g d'une solution du stade A dans 500 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 42 ml de diisopropyléthylamine et 9,66 g d'imidazole. La solution est agitée 15 minutes ou refroidie à 0°C, ajoute en 30 minutes, goutte à goutte, 20,64 ml de
- 10 triéthylchlorosilane et agite pendant 2 heures à 0°C. On verse le milieu réactionnel dans une solution molaire de dihydrogénophosphate de sodium. On extrait au chlorure de méthylène. On sèche et évapore à sec. On recueille 66,27 g de produit que l'on purifie sur silice en éluant avec un mélange
- 15 de chlorure de méthylène à 0,75% d'acétone. Lorsque le produit est pratiquement isolé, on élue avec une solution de chlorure de méthylène à 1 % d'acétone. On obtient après empâtage dans un mélange hexane/acétate d'éthyle (9-1) 41,04 g de produit recherché.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)
- 0,73 (q, 6H), 1,04 (t, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,40 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,74 (d, J=1 Hz, 1H mobile), 3,28 (d, 1H, J=9), 3,53 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H, J=3,5 et 9 Hz), 4,43 (q, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,62 (d, 1H, J=2 Hz),
- 25 7,12 (d, 1H, J=9 Hz), 7,43 (m, 5H), 7,63 (d, 1H, J=9 Hz).

STADE C : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-O-(triéthylsilyl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-8-méthyl-2-oxo-4-(phénylméthoxy)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle

- 30 On agite sous argon une solution renfermant 40,9 g de produit du stade précédent dans 400 ml de chlorure de méthylène à la température ambiante. On ajoute quelques gouttes d'acide paratoluène sulfonique, puis 11,54 ml de dihydropyrane.
- 35 On agite 2 heures à la température ambiante. On ajoute 6 g de bicarbonate de sodium. On agite la suspension pendant 15 minutes. On dilue avec 1000 ml d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (2-1) et verse sur de l'eau. On décante, sèche la

phase organique sur sulfate de sodium et évapore à sec. On obtient 54,67 g de produit que l'on purifie en éluant avec un mélange hexane/acétate d'éthyle (4-1). On obtient ainsi 36,83 g de produit.

- 5 STADE D : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-O-(triéthylsilyl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle

On hydrogène 18 g de produit préparé au stade précédent,  
10 en solution dans 360 ml de tétrahydrofuranne en présence de 0,240 g de palladium sur charbon. On filtre. On lave le catalyseur avec un peu de tétrahydrofuranne. On évapore 100 ml de solvant et obtient une solution que l'on utilise telle quelle dans le stade suivant.

- 15 STADE E : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle

On refroidit sous argon à 0°C une solution renfermant 15,31 g de produit du stade précédent dans 250 ml de  
20 tétrahydrofuranne. On ajoute goutte à goutte 31 ml de tétrabutylammonium fluorure (1M dans THF). On dilue le milieu réactionnel avec 400 ml d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (1-2). On ajoute 300 ml d'une solution à 10% d'hydrogénosulfate de sodium et décante. On sèche et évapore à  
25 sec. On solubilise le produit brut obtenu dans 20 ml d'éther éthylique. On refroidit à -10°C et ajoute sous agitation 80 ml de pentane. On agite la suspension obtenue à -20°C, filtre à -16°C. On lave le produit obtenu avec du pentane et sèche. On obtient 9,4 g de  
30 produit recherché.

Préparation 2 : 3-acétyl-7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

- STADE A : 4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-7-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-one  
35

On introduit 55 g de 4-hydroxy-8-méthyl-7-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-one dans 250 ml de

diméthylformamide anhydre chauffé à 40°C, et ajoute goutte à goutte, une solution de 58,3 g de diphényldiazométhane dans 250 ml de diméthyl formamide. L'addition est faite en 3 heures en maintenant la température à 40°C.

- 5 On ajoute à nouveau plusieurs portions de 3 g de diphényldiazométhane et agite une heure à 40°C.

On verse le milieu réactionnel sur 2 l d'éther sulfurique. On lave la solution organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, avec une solution de soude  
10 (0,1 M), à l'eau et à la saumure. On évapore à sec. Le résidu est agité dans un mélange éther isopropylique-hexane (1-2). On essore et sèche l'insoluble. On obtient 20,5 g de produit recherché.

CCM CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt (95-5). R<sub>f</sub> = 0,44.

- 15 **STADE B : 4-(diphénylméthoxy)-7-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one**

On ajoute 35 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,9 M dans le méthanol, dans une solution renfermant un mélange de 20 g de produit du stade A, 100 ml de  
20 dichlorométhane et 100 ml de méthanol. On agite 2 heures à la température ambiante et évapore les solvants. On reprend le résidu dans de l'éthanol absolu refroidi à 0°C. On essore l'insoluble et rince à l'alcool glacé puis à l'éther sulfurique. On sèche et recueille 15,53 g de produit que l'on  
25 reprend dans l'éther, essore et sèche. On obtient 14,54 g de produit recherché.

RMN 1H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)

- 2,31 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J= \_Hz), 7,75 (d, 1H, J= \_Hz), 6,99 à 7,10 (m, \_H), 7,30 à 7,42  
30 (m, \_H).

**STADE C : 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one**

- On refroidit à 0°C un mélange de 91,13 g de produit du  
35 stade B, 58,6 g de 6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxo-hexopyranose et 80 g de triphénylphosphine dans 900 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte 60 ml de diisopropylazodicarboxylate. On agite pendant 1 heure à la

température ambiante.

On ajoute 34 g de triphénylphosphine et 25 ml de diisopropylazodicarboxylate. On agite 1 heure à la température ambiante. On ajoute 34 g de triphénylphosphine et 25 ml de diisopropylazodicarboxylate et agite 12 heures à la température ambiante. On concentre sous pression réduite. On chromatographie en éluant avec un mélange toluène/alcool isopropylique (95-5). Après réunion des fractions et évaporation des solvants, on recueille après recristallisation dans l'éther isopropylique, 86,83 g de produit recherché.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)

1,13 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 3,38 (d, 1H, J= 10 Hz), 3,60 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,64 (d, 1H, J=1,5 Hz), 6,35 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,39 (m, 10 H).

STADE D : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-(triéthylsilyl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 26,6 g d'imidazole et 70,15 ml de diisopropyléthylamine dans une solution refroidie à 0°C, renfermant 80 g de produit du stade précédent et 600 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte 33,5 ml de chlorure de triéthylsilyle. On agite 1 heure à la température ambiante. On lave avec une solution aqueuse de dihydro-génophosphate de sodium (1M), à l'eau et à la saumure. On sèche sur du sulfate de magnésium, filtre et concentre. On recueille 97,58 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange dichlorométhane acétone (de 0,8 à 1%). On obtient 46,5 g de produit.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>, ppm)

0,60 (q, <sub>1</sub>H, J=<sub>1</sub>Hz), 0,74 (q, <sub>1</sub>H, J=<sub>1</sub>Hz), 0,97 (t, <sub>1</sub>H, J=<sub>1</sub>Hz), 1,00 (t, <sub>1</sub>H, J=<sub>1</sub>Hz), 1,10 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,74 (s, 1H), 3,31 (d, 1H, J=<sub>1</sub>Hz), 3,54 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, J=<sub>1</sub>Hz), 5,50 (s, 1H), 5,64 (d, 1H, J=<sub>1</sub>Hz), 6,35 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J=<sub>1</sub>Hz), 7,81 (d, 1H, J=<sub>1</sub>Hz), 7,40 (m).

**STADE E** : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-O-(triéthylsilyl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 19 ml de dihydropyrane et 400 mg d'acide paratoluène sulfonique (APTS) dans une solution renfermant 67 g de produit du stade précédent et 1 l de dichloro-méthane. On agite pendant 40 minutes à la température ambiante, on ajoute 300 mg d'APTS. Après 30 minutes, on ajoute 100 mg d'APTS, puis encore 100 mg d'APTS. On agite pendant 20 minutes supplémentaires, puis introduit de l'hydrogénocarbonate de sodium finement broyé. On agite pendant 10 minutes, dilue le milieu réactionnel avec un mélange hexane/acétate d'éthyle (1-2), lave à l'eau et à la saumure. On sèche. On filtre et évapore les solvants. On chromatographie le produit obtenu en éluant avec le mélange heptane/acétate d'éthyle (4-1). On recueille 77,9 g de produit recherché.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)

0,64 (q, <sub>H</sub>, J=\_Hz), 0,73 (q, <sub>H</sub>, J=\_Hz), 0,95 à 1,32 (<sub>H</sub>), 2,25 (s, <sub>H</sub>), 2,27 (s, <sub>H</sub>), 3,30 (d, <sub>H</sub>, J=\_Hz), 3,4 (d, <sub>H</sub>, J=\_Hz), 3,50 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,53 (s, <sub>H</sub>), 3,54 (s, <sub>H</sub>), 4,04 à 4,15, 4,36 (dd, <sub>H</sub>, J=\_Hz), 4,94 (l), 4,96 (l), 5,50 (sl, <sub>H</sub>), 5,65 (sl), 6,37 (s, 1H), 7,15 (d, <sub>H</sub>, J=\_Hz), 7,19 (d, <sub>H</sub>, J=\_Hz), 7,81 (m, 1H), 7,30 à 7,44, 1,47 à 2,00.

**STADE F** : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-O-triméthylsilyl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On hydrogène en présence de palladium sur charbon (2 g, 10 %), 15 g du produit du stade précédent dans 150 ml d'éthanol absolu. On élimine le catalyseur par filtration et évapore les solvants jusqu'à siccité.

On obtient 14,4 g de produit.

**STADE G** : 3-acétyl-7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-O-(triéthylsilyl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute dans une solution renfermant 14,37 g de produit du stade précédent et 150 ml de dichlorométhane,

6,52 g de diméthylaminopyridine. On introduit goutte à goutte 2,72 ml d'anhydride acétique. On agite à la température ambiante sous argon pendant 1 heure. On dilue avec 200 ml de dichlorométhane, lave avec une solution aqueuse de dihydro-  
5 génylphosphate de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. On obtient 14,9 g de produit recherché.

**STADE H** : 3-acétyl-7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

10 On introduit goutte à goutte à 0°C, 27 ml d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofuranne, dans une solution renfermant 15,2 ml de produit du stade précédent dans 250 ml de THF. On agite sous argon pendant 48 heures à température ambiante. On dilue le milieu  
15 avec le mélange acétate d'éthyle/hexane, lave à l'eau et à la saumure. On sèche, filtre et concentre à sec. On obtient 13 g d'un produit que l'on triture dans le pentane, on élimine le surnageant et répète l'opération plusieurs fois. On maintient le produit à + 4°C, le broie en présence de pentane, filtre  
20 l'insoluble, rince et sèche. On obtient 6,99 g de produit recherché.

RMN 1H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>, ppm)

1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,36 (s, 1H),  
1,50 à 1,90 (m, 8), 2,23 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,76 (s, 3H),  
25 3,28 (d, 1H, J=Hz), 3,33 (d, 1H, J=Hz), 3,63 (s, 3H), 3,64  
(s, 3H), 3,54 (m), 3,97 (m), 4,07 (m), 4,20 à 4,30 (\_\_, 2H),  
4,59 (m, \_H), 4,82 (m, \_H), 5,63 (sl, \_H), 5,85 (sl, \_H),  
7,20 (d, 1H, J=Hz), 7,88 (m, \_H).

**EXEMPLE 1** : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'ester de 7-

30 [[6-deoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide  
**STADE A** : 3-(4-nitrophénylcarbonate) de 7-[[6-deoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-  
35 benzopyran-3-carboxylate d'éthyle

On met en solution sous argon dans 80 ml de chlorure de méthylène, 4 g du produit de la préparation 1. On ajoute

2,15 g de diméthylaminopyridine et à 0°C, 2 g de 4-nitro phénylchloroformate. On agite pendant 1 heure à 0°C. On évapore le chlorure de méthylène et obtient le produit recherché.

- 5 STADE B : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[(2-propynyloxy) amino] carbonyl]-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl) alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle

On met en solution 1,215 g de chlorohydrate

- 10 O-propargylhydroxylamine, dans 40 ml de diméthylformamide. A 0°C, on ajoute 0,392 g d'hydrure de sodium (à 50% d'huile) et agite pendant une heure à cette température. On introduit à 0°C dans cette suspension 4 ml de solution du produit préparé au stade précédent dans le diméthylformamide et 940 mg de  
15 diméthylaminopyridine. On agite pendant 1 heure à 0°C. On dilue avec un mélange hexane/ acétate d'éthyle (1-2). On lave la solution organique avec 400 ml de solution d'hydrogénosulfate de sodium à 10%, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. On obtient 7,87 g de produit  
20 recherché brut.

STADE C : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl) alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide

- 25 On met en solution dans 50 ml de tétrahydrofuranne 2 g de produit du stade précédent. On sature la solution obtenue avec de l'ammoniaque à 0°C pendant 10 minutes et agite 48 heures à la température ambiante. On dilue avec 100 ml d'un mélange hexane/acétate d'éthyle (1-1). La solution organique  
30 est lavée avec 100 ml d'une solution de dihydrogénophosphate de sodium à 1M, puis elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 2 g du produit recherché.

- STADE D : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'ester de 7-[[6-deoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide  
35

On met en solution dans 20 ml de méthanol 2 g du produit du stade précédent et 200 mg d'acide p-toluène-sulfonique. On

agite pendant 1 heure. On dilue avec 100 ml de mélange hexane/acétate d'éthyle (1-1). On lave avec une solution saturée de dihydrogénophosphate de sodium, sèche et amène à sec. On obtient 1,6 g de produit que l'on purifie en éluant  
5 avec un mélange chlorure de méthylène/méthanol 8%. On empâte avec un mélange éther éthylique/pentane. On obtient 0,574 g de produit recherché.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)

1,04 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,45, (s, 3H),  
10 3,52 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 5,59 (sl, 1H), 5,77 (d, 1H mobile), 7,22 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,71 (m) et 8,96 (m) (2H mobiles).

**EXEMPLE 2 : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-  
[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)  
15 oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-N-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide**

**STADE A : Acide (2-propynyloxy)carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-  
20  $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-N-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide**

On introduit 7,5 ml de 2-(4-morpholino)éthylamine dans une solution renfermant 1 g de produit du stade B de l'exemple 1 dans 4 ml de tétrahydrofuranne. On agite 24 heures à la température ambiante. On dilue avec 100 ml  
25 d'hexane/acétate d'éthyle/tétrahydrofuranne (1-4-1). On lave avec une solution saturée de dihydrogénophosphate de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore à sec. On obtient 1 g de produit recherché.

**STADE B : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl) oxy]-  
30 4-hydroxy-8-méthyl-N-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide**

On met en solution 0,97 mmoles du produit du stade précédent dans 10 ml de méthanol. On ajoute 100 mg d'acide  
35 p-toluènesulfonique. On agite pendant 1 heure à la température ambiante. On ajoute à nouveau 80 mg d'acide p-toluènesulfonique. On agite pendant 3 heures. On dilue avec

50 ml de mélange hexane/acétate d'éthyle (1-3). On lave avec 75 ml d'une solution 1M de dihydrogénophosphate de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore à sec. On purifie le produit en le chromatographiant sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène/méthanol (91-9). On empâte le produit obtenu dans un mélange éther éthylique/pentane. On obtient 0,150 g de produit recherché.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)

1,03 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,50 (masqué, 4H), 2,57 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), de 3,40 à 3,69 (m, 4H), 4,13 (m, 1H), 4,47 (d, 2H, J=2,5 Hz), 5,20 (dd, 1H, J=3 et 10 Hz), 5,60 (d, 1H, J=2 Hz), 5,77 (d, 1H, J=5 Hz), 7,21 (d, 1H, J=9 Hz), 7,84 (d, 1H, J=9 Hz), 9,45 (t, 1H mobile), 10,72 (m, 1H mobile).

15 **EXEMPLE 3** : acide (2-propynyloxy)-carbamique-3'-ester de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

20 **STADE A** : 7-[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On chauffe à 40°C en présence de 0,597 g d'acétate de potassium et de 0,407 mg de chlorhydrate de O-méthylhydroxylamine, une solution renfermant 1,2 g du produit de la 25 préparation 2. On agite pendant une heure et demie à 40°C le milieu réactionnel, le dilue avec un mélange acétate d'éthyle/hexane (4-1), lave avec 150 ml d'une solution d'hydrogénophosphate de sodium. On rince à l'eau, sèche, filtre et évapore à sec.

30 **STADE B** : 3-(4-nitrophénylcarbonate) de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2H-benzopyran-2-one

On ajoute 0,390 g de diméthylaminopyridine dans une 35 solution renfermant 1,28 mmoles du produit du stade précédent et 12 ml de dichlorométhane. On ajoute 0,319 g de 4-nitrophényl chloroformate. On agite 30 minutes à 0°C. On

évapore le chlorure de méthyle et sèche le produit obtenu. On obtient ainsi 1,218 mmoles de produit recherché.

STADE C : acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-

5 yl)alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

A une solution refroidie à 0°C de 0,655 g de chlorhydrate de O-propargylhydroxylamine dans 6 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,240 g d'hydrure de sodium (à 55%  
10 d'huile minérale). On agite pendant 30 minutes à 0°C et verse dans une solution renfermant 1,218 mmoles du produit du stade précédent et 6 ml de DMF en présence de 0,150 g de diméthylaminopyridine. Au bout d'une heure à 0°C, on verse le mélange réactionnel dans un mélange acétate d'éthyle/hexane à  
15 20%, lave avec une solution d'hydrogénosulfate de sodium à 10%, à l'eau et à la saumure. On sèche et évapore les solvants à sec. On obtient 0,865 g de produit recherché.

STADE D : acide (2-propynyloxy)-carbamique-3'-ester de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-  
20 4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

A une solution renfermant 1,218 mmoles du produit du stade précédent et 12 ml de méthanol, on ajoute 150 mg d'APTS. On agite une heure à température ambiante. On dilue  
25 avec un mélange acétate d'éthyle/hexane (1-1) et lave avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium 1M, puis à la saumure. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium. On évapore les solvants jusqu'à siccité. On chromatographie le produit obtenu en éluant avec le mélange  
30 dichlorométhane/acétone (85-15), et recueille 0,394 g de produit que l'on redissout dans l'éther et précipite au pentane. On isole l'insoluble par filtration et sèche sous pression réduite. On obtient ainsi 0,380 g de produit recherché.

35 EXEMPLE 4 : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-3-[1-(éthoxyimino)éthyl]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-

**benzopyran-2-one**

En opérant comme précédemment, on a obtenu le produit recherché.

RMN CDCl<sub>3</sub>, ppm

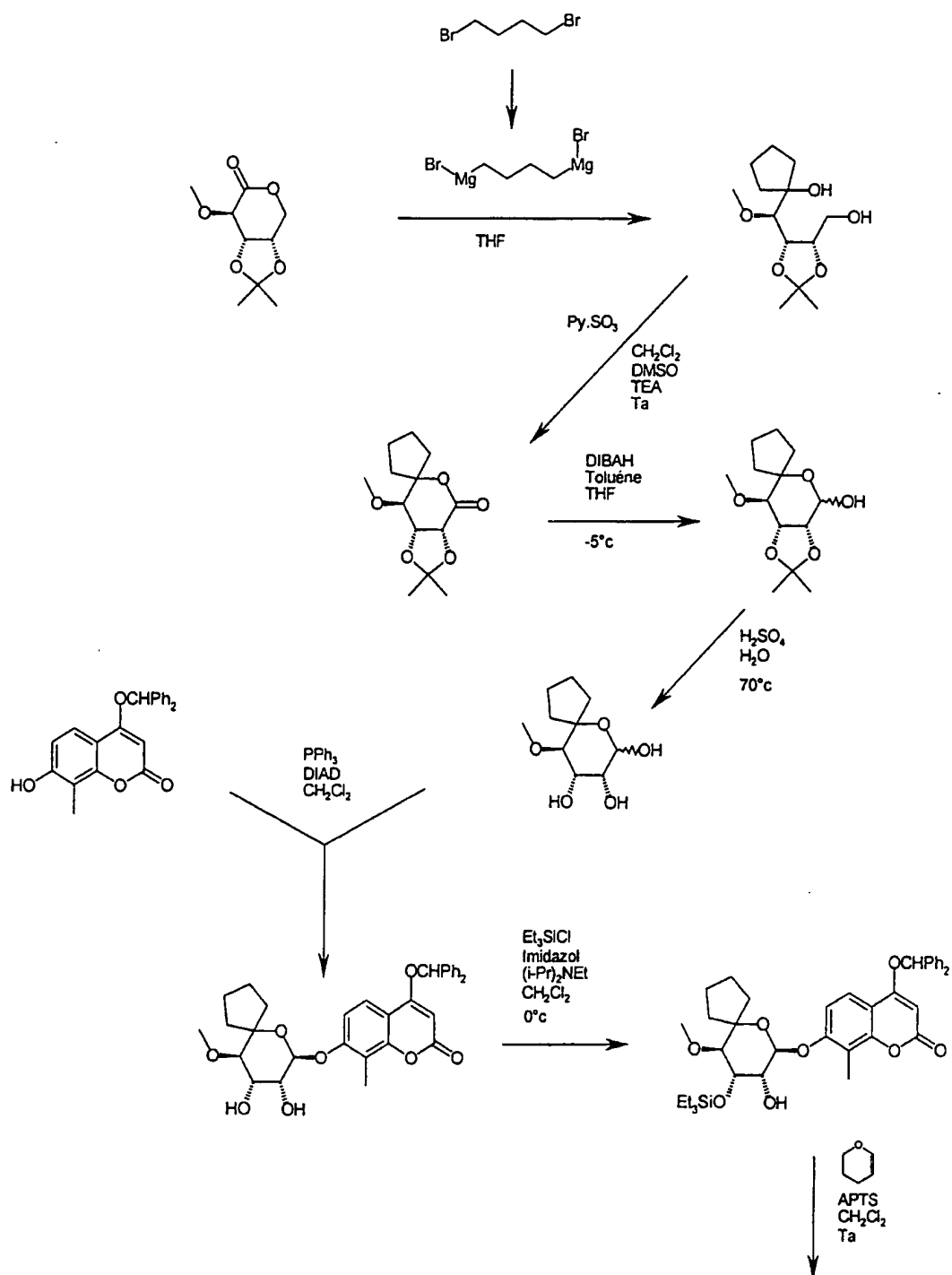
- 5 1,17 (s) - 1,38 (s) : 2 CH<sub>3</sub> Gem ; 1,38 (t) : CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O ;  
||  
1,61 (s) : 4 mobile, 2,25 (s) - 2,53 (s) : 2CH<sub>3</sub>-C- ; 2,57  
(t) : J=2,5 h-C C- ; 2,64 (sl) OH-CH ; 3,54 (s) : OCH<sub>3</sub> ; 3,61  
(d) : J=9,5 H<sub>4</sub> rex ; 4,23 (q) CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O en léger défaut ;  
10 4,43 (sl) : H<sub>2</sub>eq ; 4,57 (d) : 2H OCH<sub>2</sub>-C CH ; 5,46 (dd) :  
J=2,5 et 9,5 H<sub>3</sub> ox ; 5,61 (d) : J=2,5 H<sub>1</sub> eq ; 7,12 (d) :  
H'<sub>6</sub> ; 7,77 (d) : H'<sub>5</sub> ; H mobiles 7,78 : 14,15 et 15,11

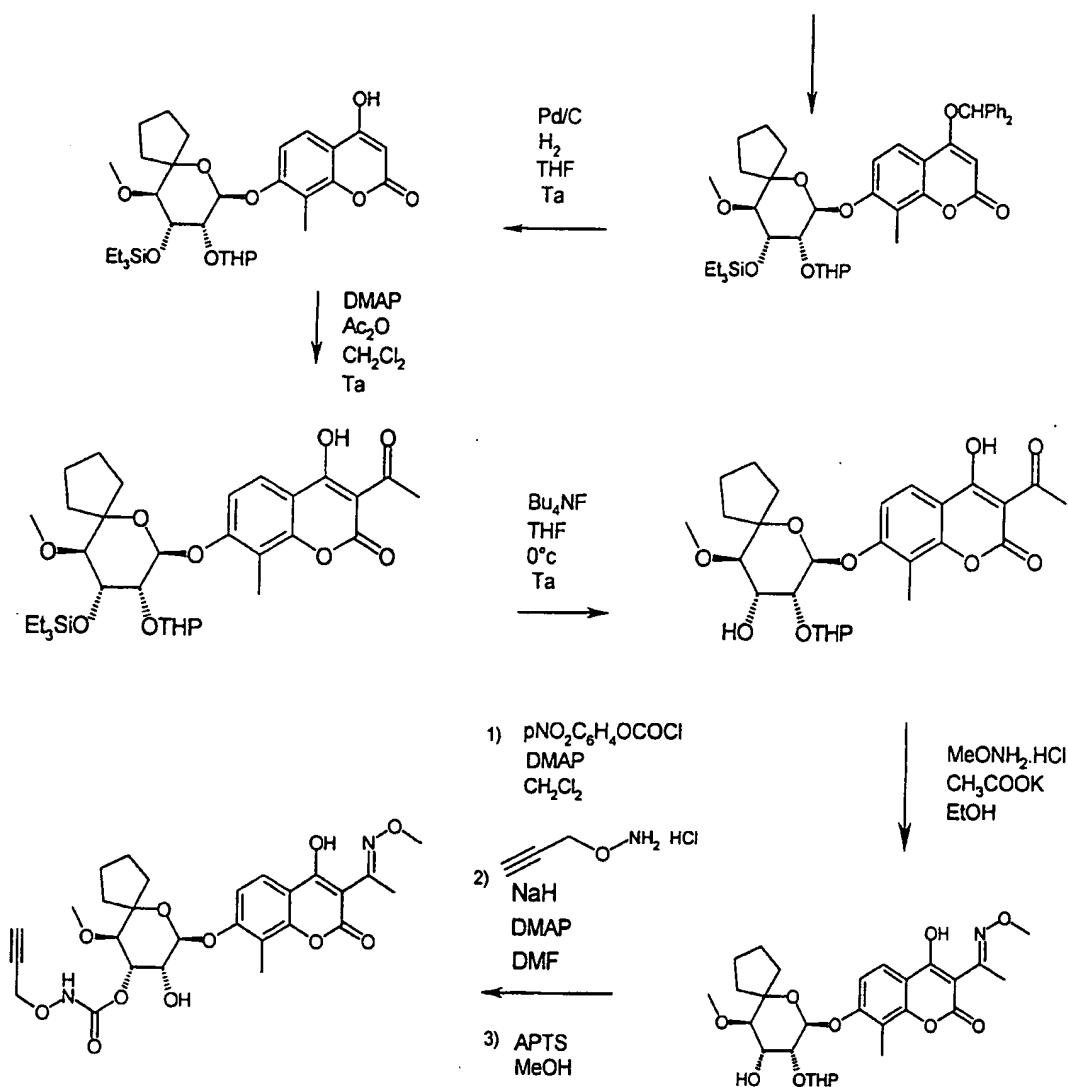
Absorptions le long du spectre

2,05 (acétone), 4,13, 4,75-4,60-15,67.

- 15 **EXEMPLE 5** : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-(2-propynyloxy)-carbamate de 8-hydroxy-7-[4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-9-yle

- La préparation de ce produit et celle des produits de départ  
20 mis en oeuvre peut-être schématisée comme suit :





**Préparation 3** : [8R-(8.alpha.,9.alpha,10.bêta)]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décane-7,8,9-triol

**STADE A** : [4S-[4.alpha.,5.alpha.(S\*)]]-2,2-diméthyl-5-[(1-hydroxycyclopentyl)méthoxyméthyl]-1,3-dioxolane-4-méthanol

On introduit 20 ml d'une solution de dibromobutane (106 ml de dibromobutane dans 200 ml de THF), dans un mélange renfermant 43 g de magnésium, 100 ml de THF et un cristal d'iode. On met sous ultrasons le mélange réactionnel. On ajoute 1,7 l de THF. On ajoute le reste de la solution dibromée. On maintient l'agitation pendant 2 heures 30. On ajoute à  $17^\circ\text{C}$  une solution renfermant 80,37 g de delta-lactone de l'acide 2-O-méthyl-3,4-O-(1-méthyléthylidène)-L-arabinonique et 1 litre de THF. On agite environ 5 heures à température ambiante. On

refroidit à 0°C, ajoute une solution saturée en chlorure d'ammonium. On décante, soutire la phase organique, extrait avec une solution d'acétate d'éthyle à 20% d'heptane. On lave, sèche et évapore à sec. On obtient 111,85 g de produit  
5 recherché.

STADE B : [3'aS-(3'a.alpha.,7'.alpha,7'a.bêta.)]-7'-méthoxy-dihydro-spiro[cyclopentane-1,6'-[6H]-1,3-dioxolo[4,5-c]pyran]-4' (3aH) -one

On ajoute 221 g de pyridine sulfurtrioxyde (PySO<sub>3</sub>) dans une  
10 solution renfermant 111 g du produit préparé au stade A et un mélange d'un litre de chlorure de méthylène, 1 litre de DMSO, 0,607 l de triéthylamine. On agite 2 heures à la température ambiante. On verse sur une solution aqueuse de phosphate acide de sodium, extrait avec un mélange acétate d'éthyle,  
15 heptane (1-1). On sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 57,7 g de produit recherché.

STADE C : [8R-(8.alpha.,9.alpha,10.bêta)]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]decane-7,8,9-triol

On ajoute à -5°C, 157 ml d'une solution 1,5 M d'hydruure de  
20 dibutylaluminium dans le toluène dans une solution renfermant 56 g du produit du stade précédent et 300 ml de THF. On agite à -3°C pendant 1 heure. On ajoute 1 litre d'une solution 1 M de tartrate double de sodium et de potassium. On agite 15 minutes à la température ambiante. On extrait le milieu  
25 réactionnel avec un mélange acétate d'éthyle-heptane 1-1. On lave à l'eau, à la saumure, sèche et évapore à sec. On agite à 70°C le résidu obtenu en présence de 150 ml d'une solution d'acide sulfurique 0,1 N et 150 ml d'eau durant 2,5 heures. On refroidit à la température ambiante, ajoute du carbonate  
30 de baryum, et agite 1 heure à la température ambiante. On filtre, et évapore à sec. On obtient 49 g du produit recherché.

EXEMPLE 5 : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-(2-propynyloxy)-carbamate de 8-hydroxy-7-[4-hydroxy-3-[1-méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-9-yle

STADE A : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-7-[(8,9-

5 dihydroxy-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl) oxy] -4-  
(diphénylméthoxy) -8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute goutte à goutte à 0°C 45,30 g de diisopropylazodicarboxylate (DIAD) dans un mélange de 49 g du produit de la préparation 3, 73 g du produit du stade B de la  
5 préparation 2 à savoir le 4-(diphénylméthoxy)-7-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one et 59 g de triphényl-phosphine. On agite 1,5 heure à la température ambiante. On ajoute à 0°C 1 équivalent de triphénylphosphine et de DIAD. On évapore les  
10 solvants, reprend à l'éther et obtient le produit recherché.

STADE B : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-4-

(diphénylméthoxy) -7-[[8-hydroxy-10-méthoxy-9-  
[(triéthylsilyl)oxy]-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl)oxy] -8-méthyl-  
2H-1-benzopyran-2-one

15 On ajoute à 0°C 15,21 g d'imidazole, 40,1 ml de diisopropylamine et 18,75 g de chlorure de triéthylsilane dans une solution renfermant 48 g du produit du stade précédent et 400 ml de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0°C, lave avec une solution 1 M de phosphate acide de sodium et  
20 rince à l'eau. On sèche. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène/acétone 99-1 puis avec le mélange toluène/tertbutylméthyléther. On obtient 28,37 g du produit recherché.

STADE C : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-4-

25 (diphénylméthoxy) -7-[[10-méthoxy-8-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -9-[(triéthylsilyl)oxy] -6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl)oxy] -8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 7,57 ml de 3,4-dihydropyran et 400 mg d'acide paratoluène sulfonique dans une solution renfermant 28,1 g du produit du stade précédent et 250 ml de dichlorométhane. On  
30 agite 1 heure à la température ambiante. On ajoute du bicarbonate de soude et agite 20 minutes à la température ambiante. On lave à l'eau, sèche les phases organiques sur sulfate de sodium. On chromatographie le produit obtenu sur  
35 silice en éluant avec le mélange heptane-acétate d'éthyle 4,1. On obtient 16,81 g de produit recherché.

STADE D : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-4-

hydroxy-7-[[10-méthoxy-8-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-  
[(triéthylsilyl)oxy]-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl)oxy]-8-  
méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On agite sous atmosphère d'hydrogène, une solution de 16,19 g  
5 du produit du stade précédent, 150 ml de THF, en présence de  
810 mg de palladium sur charbon. On filtre et obtient  
15,1 g de produit recherché.

STADE E : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-3-acétyl-  
4-hydroxy-7-[[10-méthoxy-8-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-  
10 [(triéthylsilyl)oxy]-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl)oxy]-8-méthyl-  
2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 2,28 ml d'anhydride acétique dans un mélange  
renfermant 13,8 g de produit du stade précédent et 150 ml de  
chlorure de méthylène et 5,94 g de diméthylaminopyridine  
15 (DMAP). On agite une heure à la température ambiante. On  
traite avec une solution molaire de phosphate acide de  
sodium, on extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau et  
sèche. On obtient 16,21 g de produit recherché utilisé tel  
quel dans le stade suivant.

20 STADE F : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-3-acétyl-  
4-hydroxy-7-[[9-hydroxy-10-méthoxy-8-[(tétrahydro-2H-pyran-2-  
yl)oxy]-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl)oxy]-8-méthyl-2H-1-  
benzopyran-2-one

On ajoute à 0°C, 1.5 équivalent d'une solution 1M dans le THF  
25 de fluorure de tétrabutylammonium, dans une solution  
renfermant le produit du stade précédent et 200 ml de THF. On  
maintient le mélange réactionnel sous agitation à température  
ambiante pendant 15 heures. On verse le mélange réactionnel  
sur le mélange heptane-acétate d'éthyle 30-70. On lave à  
30 l'eau, filtre et sèche. On obtient un produit que l'on  
utilise tel quel dans le stade suivant.

STADE G : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-4-  
hydroxy-7-[[9-hydroxy-10-méthoxy-8-[(tétrahydro-2H-pyran-2-  
yl)oxy]-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl)oxy]-3-[1-(méthoxyimino)  
35 éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 4,6 g d'acétate de potassium et 3,12 g de

chlorhydrate de O-méthylhydroxylamine dans une solution renfermant 18,69 mmoles de produit du stade précédent et 100 ml d'éthanol. On agite pendant 1,5 heure à la température ambiante. On verse sur une solution 1M de phosphate acide de sodium, extrait avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 30-70. On lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le produit obtenu avec un mélange heptane-acétate d'éthyle (1:1). On obtient 6,54 g de produit recherché.

STADE H : [7R.(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-(2-

10 propynyloxy)-carbamate de 8-hydroxy-7-[4-hydroxy 3-[1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-9-yle

1) On introduit à 0°C 3,70 g de DMAP et 3,05 g de chloroformiate de para-nitrobenzène dans une solution renfermant 15 6,37 g de produit du stade précédent et 70 ml de dichlorométhane. On agite 1 heure à 0°C.

2) On ajoute 2,3 g d'hydruure de sodium à 0°C dans une solution renfermant 6,26 g de chlorhydrate propargylhydroxylamine et 50 ml de DMF. On agite 1 heure à 0°C.

20 La solution (1) est concentrée à sec. Le résidu obtenu est mis en solution dans 50 ml de DMF. On ajoute 1,42 g de DMAP. On ajoute à 0°C la solution (2) dans la solution ainsi obtenue. On agite 1 heure à 0°C. On traite avec du phosphate acide de sodium, lave à l'eau, sèche et concentre à sec. On 25 met le résidu obtenu en solution dans 100 ml de méthanol. On ajoute 2,1 g d'APTS et agite à la température ambiante. On chromatographie le produit obtenu en éluant avec du toluène et puis avec un mélange toluène-éther isopropylique 92-8. On disperse le produit sous ultra-sons dans un mélange éther 30 isopropylique-pentane. On obtient le produit recherché.

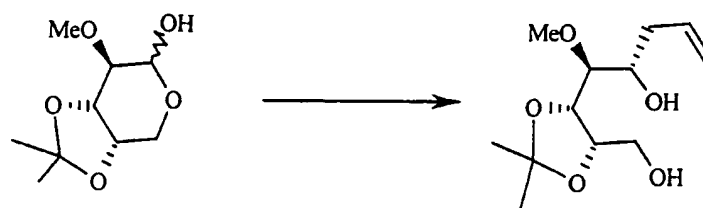
Spectre RMN : CDCl<sub>3</sub>, ppm

1,30 à 2,00	CH <sub>2</sub> cycle
2,20 (s)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Me
2,50 (s)	N=C-Me
35 2,56 (t)	O-CH <sub>2</sub> -C≡CH
4,57 (d) .....	↑
3,55 (s)	C-OMe
3,65 (d, J=8)	H <sub>4</sub> ax

4,00 (s)	=N-OMe
4,38 (sl)	H <sub>2</sub> eq
5,37 (dd)	H <sub>3</sub> ax
5,51 (d)	H1eq
5 7,00 (d)	H6'
7,66 (d)	H5'
8,19 (sl)	NH

**Préparation 4****STADE A :**

10



15

On met en solution sous atmosphère d'argon, 20,4 g de 2-O-méthyl-3,4-O-(1-méthyléthylédène)L-arabinose dans 200 ml de tétrahydrofurane. On ajoute à 0°C sous argon, 200 ml de solution de bromure d'allylmagnésium 2 M dans le tétrahydro-

20 furane. La solution est agitée 1 heure à 0°C. Le milieu réactionnel est refroidi à -15°C et est dilué avec 100 ml d'heptane. Pour neutraliser l'excès de magnésium, on ajoute goutte à goutte 300 ml d'une solution aqueuse d'hydrogéo-

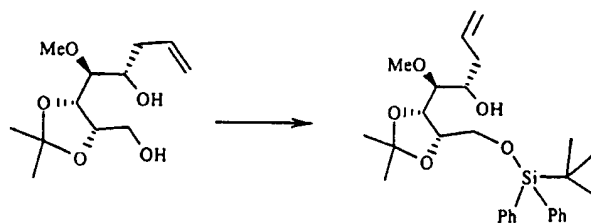
25 sulfate de sodium à 10%. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec un mélange d'heptane 1/acétate d'éthyle 2. Les phases organiques sont rassem-

blées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec. On obtient 22,96 g de produit recherché.

Rendement : 94 %

30 **STADE B :**

35

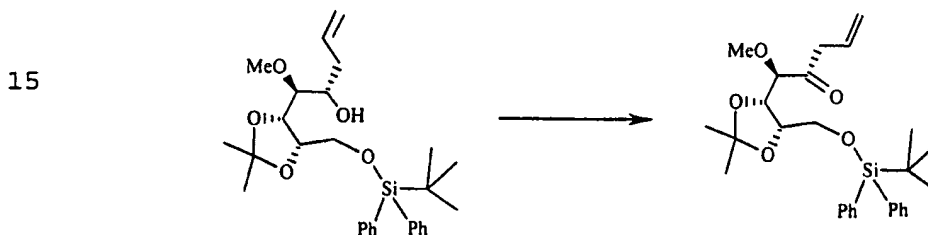


On met en solution sous atmosphère d'argon, 22,96 g du produit du stade précédent dans 175 ml de diméthylformamide. On ajoute 14,88 g d'imidazole puis à 0°C sous argon, goutte à

goutte pendant 30 minutes, 23,31 ml de chlorure de diphénylterbutylsilyle. La solution est agitée 30 minutes à 0°C. Le milieu réactionnel est dilué avec 400 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée  
 5 avec deux fois 200 ml d'une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium à 1 molaire, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 45 g de produit résine qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange heptane 4/acétate d'éthyle 1. On  
 10 obtient : 39,5 g de produit recherché.

Rendement : 85%

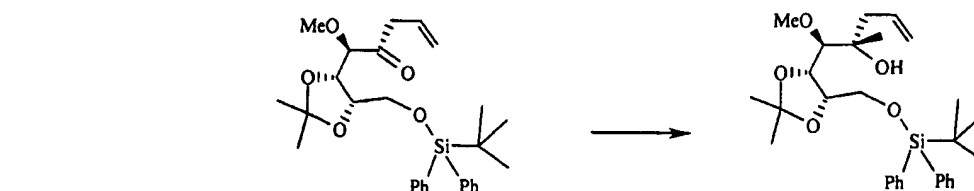
STADE C :



On met en suspension 25,1 g de chlorochromate de pyridinium  
 20 dans 200 ml de chlorure de méthylène. On ajoute alors 53,8 g de tamis moléculaire 4Å. A cette suspension, on introduit en une seule fois 39,5 g de produit du stade précédent en solution dans 100 ml de chlorure de méthylène. On agite pendant 3 heures. La suspension est filtrée. On élue avec un  
 25 mélange chlorure méthylène 3% méthanol. Le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu (35 g) est filtré sur silice en éluant avec le mélange heptane 4/acétate d'éthyle 1. On obtient 32,9 g de produit recherché.

Rendement : 87%

30 STADE D :



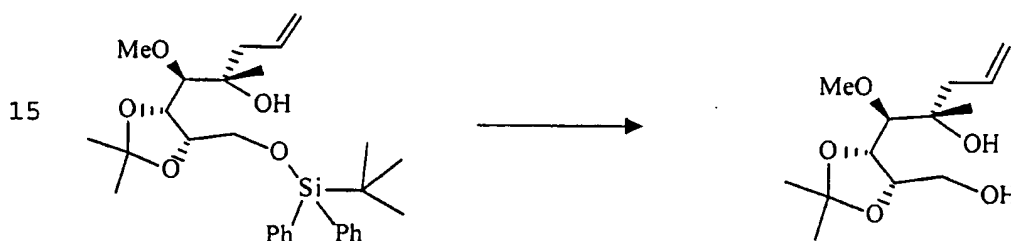
On met en solution 32,5 g de produit du stade précédent dans 250 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à -5°C, on ajoute goutte à goutte, 60 ml de solution de bromure de méthyl-

magnésien dans l'éther (3M). On agite pendant 1 heure à la température ambiante. A 0°C, on neutralise l'excès de magnésien avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium à 10%. On ajoute 200 ml d'un mélange d'heptane

5 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec 200 ml d'une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium (M), séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On empâte dans 200 ml de pentane/éther le produit obtenu. On obtient 16,9 g de produit recherché.

10 Rendement : 64%

STADE E :

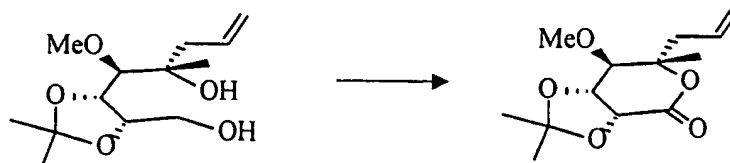


20 On met en solution 16,9 g de produit du stade précédent dans 150 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à 0°C, on ajoute goutte à goutte, 68 ml de solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. On agite pendant 30 minutes à température ambiante. On ajoute 200 ml

25 d'un mélange d'heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec 200 ml d'une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium molaire, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec le

30 mélange chlorure de méthylène 95/méthanol.5. On obtient 10,1 g de produit recherché.

STADE F :



On met en solution 10,15 g de produit du stade précédent dans

35 103 ml de chlorure de méthylène. Sous argon, à température

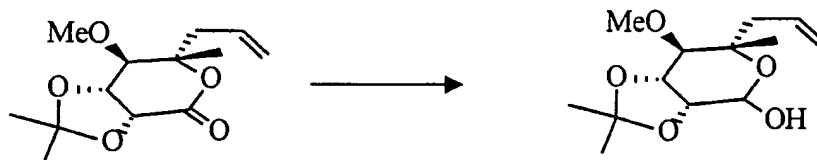
ambiante, on ajoute 55ml de triéthylamine et 103 ml de diméthylsulfoxyde stocké sur tamis moléculaire. La solution est refroidie à environ 5°C avec un bain de glace-eau et on ajoute par fraction, 19,77 g de pyridine sulfur-trioxyde sans  
5 que la température ne dépasse 15°C. On agite pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est versé dans 1 litre de solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium molaire, la phase aqueuse est extraite deux fois avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée à l'eau,  
10 séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le produit brut cristallise et est empâté dans du pentane. On obtient 6,8 g de produit recherché.

Rendement : 68%

STADE G :

15

20

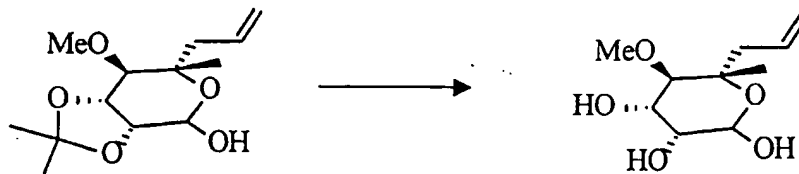


On met en solution 5,3 g de produit du stade précédent dans 30 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à -6°C, on ajoute 13,85 ml de DIBAL. Après 1 heure 30 d'agitation à 0°C, la  
25 réaction est terminée. Le milieu réactionnel est versé dans 100 ml de solution à 1M de tartrate double de sodium et potassium ; la phase aqueuse est extraite avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec 150 ml de solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium  
30 à 10%, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 5,5 g de produit recherché.

Rendement : Quantitatif

35

40



STADE H :

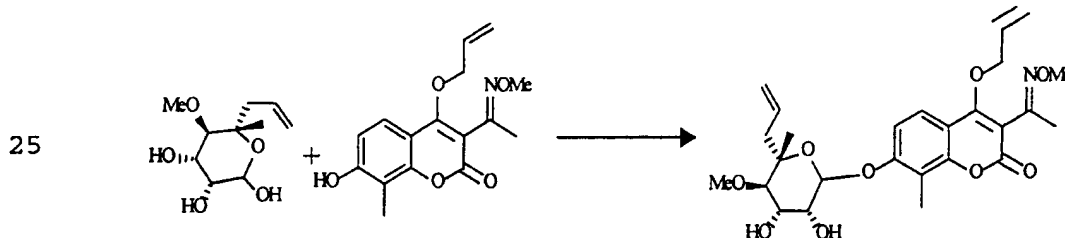
On met en émulsion 5,5 g de produit du stade précédent dans 32 ml de solution d'acide sulfurique à 0,05 N. Après 1 heure 30 de chauffage à 70°C, la réaction est terminée. On laisse  
 5 revenir à température ambiante et le milieu réactionnel est neutralisé avec 0,6 g de carbonate de baryum. La suspension est agitée une heure à température ambiante (pH=7), puis filtrée et évaporée à sec. Pour sécher le produit, on fait deux entraînements au toluène. On sèche et obtient 4,4 g de  
 10 produit recherché.

Rendement : 96%

EXEMPLE 6 :

7-[[6-déoxy-4-O-méthyl-5-C-(2-propényl)-3-O-[[2-propynyloxy) amino] carbonyl]-.bêta.-D-gulopyranosyl]oxy]-4-  
 15 hydroxy-8-méthyl-3-[1-[(2-propynyloxy) imino] éthyl]-2H-1-benzopyran-2-one et

7-[[6-déoxy-4-O-méthyl-5-C-(2-propényl)-3-O-[[2-propynyloxy) amino] carbonyl]-.bêta.-D-gulopyranosyl]oxy]-4-  
 hydroxy-3-[1-(méthoxyimino) éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-  
 20 one

STADE A :

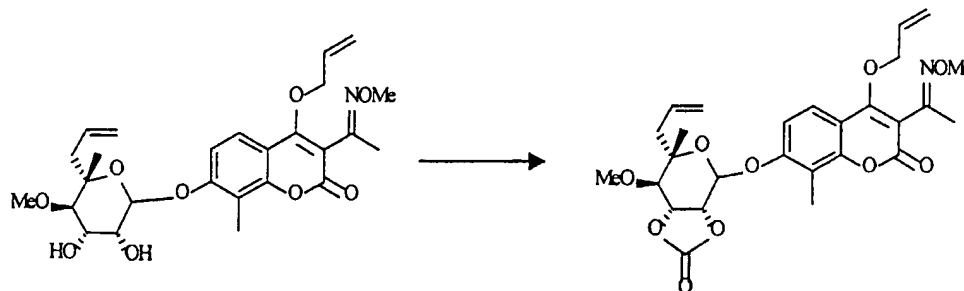
On met en solution 4,4 g du produit de la préparation 4 en solution dans 100 ml de chlorure de méthylène. A température  
 30 ambiante, sous argon, on ajoute 7,33 g de coumarine (7-hydroxy-3-[(méthoxyimino)méthyl]-8-méthyl-4-(2-propényloxy)-2H-1-benzopyran-2-one) préparée comme indiqué à la préparation 8 de la demande de brevet international WO 9747634 et 6,29 g de triphénylphosphine. La suspension est  
 35 refroidie à 0°C. On ajoute goutte à goutte 3.73 ml de DEAD. La suspension est agitée 1 heure à température ambiante. On ajoute de nouveau 6,06 g de triphénylphosphine et à 0°C

3,11 ml de DEAD. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, on ajoute 50 ml de pentane pour faire précipiter le DEAD réduit. La suspension est filtrée, le filtrat est évaporé à sec et purifié sur silice avec le mélange éluant  
5 toluène à 3% puis 6 % d'alcool isopropylique. On obtient 7,1 g de produit. Le produit est filtré sur silice 60 en éluant avec un mélange éther/heptane puis à l'éther. On obtient 6,13 g de produit recherché.

STADE B :

10

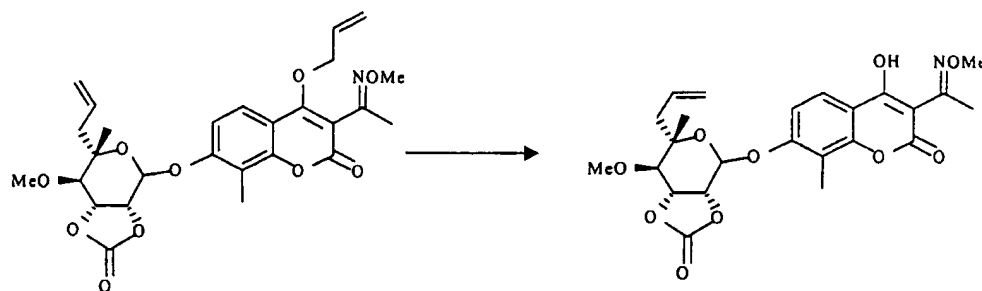
15



On met en solution 6 g de produit du stade précédent dans 75 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 3,86 g de carbonyldiimidazole et la réaction est chauffée 1 heure au reflux.  
20 Le milieu réactionnel est dilué avec 100 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium à 10 %, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec.  
25 On obtient 4,94 g de produit recherché.

STADE C :

30



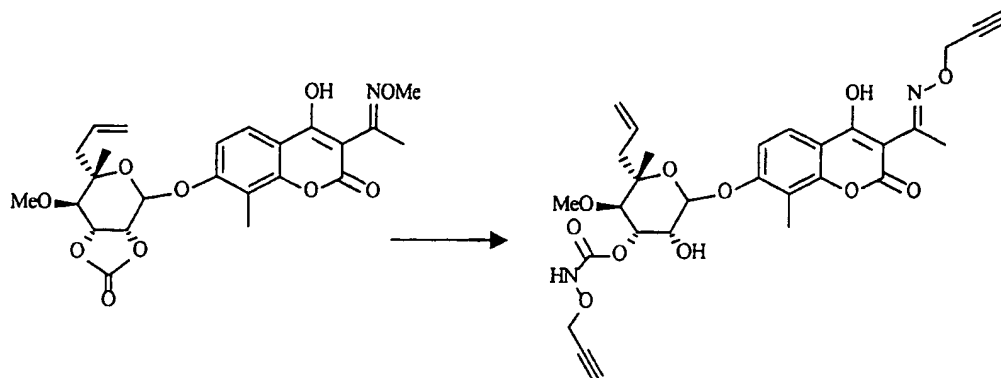
35 On met en solution 4,94 g de produit du stade précédent dans 120 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 8,44 ml de diisopropylamine à 0°C, 1,05 g de palladium tétrakistriphénylphosphine. On agite pendant 20 minutes à 0°C. Le milieu

réactionnel est dilué avec 50 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 5,5 g de produit brut qui est purifié sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène à 2% d'acétone. On obtient 3,1 g de produit recherché.

STADE D :

10

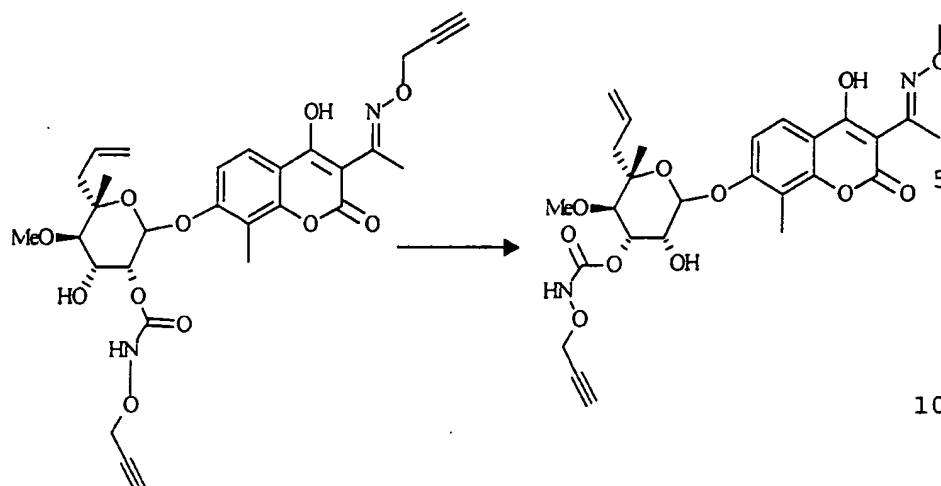
15



On met en solution 0,65 g de produit du stade précédent dans 6,5 ml de pyridine séchée sur potasse. A température ambiante, on ajoute 1,5 g du chlorhydrate de la propargylhydroxylamine et 0,149 de perchlorate de lithium. On agite à la température ambiante pendant 48 heures. On dilue avec un mélange heptane1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium. On obtient 1,8 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange éluant chlorure de méthylène 80/terbutylméthylether 20 . On obtient 200 mg de produit recherché isomère en 3 et 500 mg de l'isomère en 2.

STADE E :

35

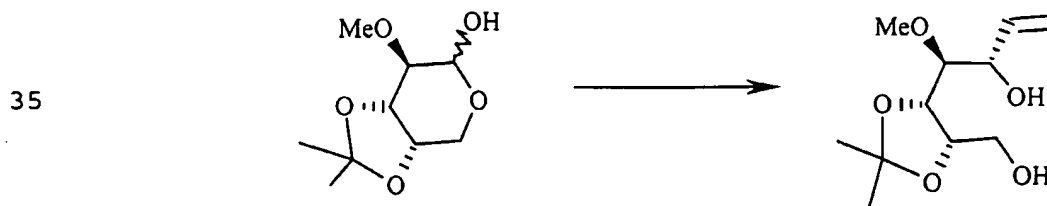


10

On met en solution sous atmosphère d'argon 0,5 g de l'iso-  
mère en 2 obtenu au stade précédent dans 10 ml de chlorure de  
15 méthylène. On ajoute 100  $\mu$ l de DBU. On agite 24 heures à  
température ambiante. On dilue dans 50 ml de mélange heptane  
1/acétate d'éthyle 3 et lave la phase organique avec une  
solution de dihydrogénosulfate de sodium à 1 M, sèche sur  
sulfate de magnésium et évapore à sec. Le produit précédem-  
20 ment obtenu est mis en solution dans 5 ml d'éthanol. A  
température ambiante, on ajoute 0,72 g de chlorhydrate de  
méthylhydroxylamine et 0,94 g d'acétate de sodium. Le milieu  
réactionnel est agité 5 heures à température ambiante. On  
dilue dans 50 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 3 et  
25 lave la phase organique avec une solution de dihydrogéo-  
sulfate de sodium à 1 M, sèche sur sulfate de magnésium et  
évapore à sec. On obtient 0,45 g de produit brut qui est  
purifié par chromatographie sur silice avec le mélange éluant  
chlorure de méthylène 80/20 terbutylméthylether 20.  
30 On obtient 100 mg de produit recherché.

#### Préparation 5

STADE A :



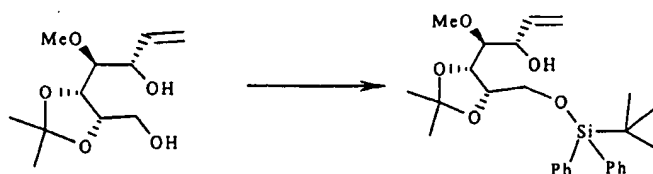
On met en solution sous argon 20,4 g de 2-0-méthyl-3,4-0(1-

méthyléthylidène)L-arabinose dans 250 ml de tétrahydrofurane. On ajoute à 0°C sous argon, 100 ml de solution de bromure de vinylmagnésium, 1 M dans le tétrahydrofurane puis 200 ml de solution de chlorure de magnésium, 1.7 M dans le  
5 tétrahydrofurane ; 0,34 moles). La solution est agitée 1 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est refroidi à -15°C et est dilué avec 100 ml d'heptane. Pour neutraliser l'excès de magnésien, on ajoute goutte à goutte 300 ml d'un mélange à 20% d'une solution aqueuse de dihydro-  
10 génophosphate de sodium molaire dans le tétrahydrofurane. Les sels de magnésium précipitent. On ajoute 200 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et 150 ml d'une solution à 10% d'hydrogénosulfate de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient  
15 19,3 g de produit recherché.

Rendement : 83%

STADE B :

20

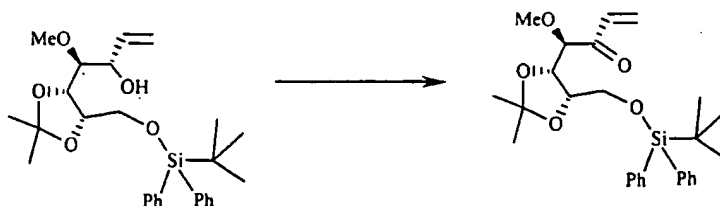


On met en solution 19,3 g de produit du stade précédent dans 150 ml de diméthylformamide. On ajoute 10,8 g d'imidazole  
25 puis à 0°C sous argon, goutte à goutte pendant 30 minutes 23,4 ml de chlorure de diphenylterbutylsilyle. La solution est agitée 30 minutes à 0°C . Le milieu réactionnel est dilué avec 400 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2.

La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de  
30 dihydrogénophosphate de sodium 1 M séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 30,2 g de produit résine qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange heptane 4 : acétate d'éthyle 1. On obtient 30,2 g de produit recherché. Rendement : 77%

35 STADE C :

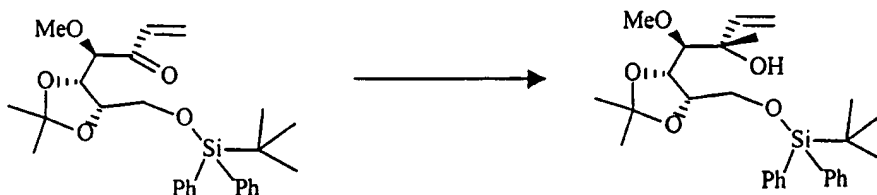
5



On met en solution 19,1 g de chlorochromate de pyridinium dans 250 ml de chlorure de méthylène. On ajoute alors 40 g de tamis moléculaire 4Å. A cette suspension, on introduit en une seule fois 28,19 g de produit du stade précédent en solution dans 100 ml de chlorure de méthylène. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est finie. On filtre. Le filtrat est évaporé à sec. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange heptane/acétate d'éthyle 6-1. On obtient 10,5 g de produit recherché. Rendement 36 %.

STADE D :

20

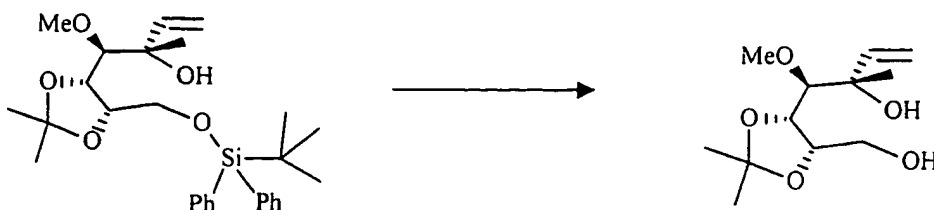


On met en solution 10 g de produit du stade précédent dans 100 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à -5°C, on ajoute goutte à goutte, 14 ml de solution de bromure de méthylmagnésien dans l'éther 3M. On agite 30 minutes à 0°C, neutralise l'excès de magnésien avec une solution aqueuse de hydrogénosulfate de sodium à 10 %. On ajoute 200 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec 200 ml d'une solution aqueuse de dihydrogéné-phosphate de sodium molaire, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le produit brut est purifié sur silice en éluant avec le mélange heptane 4/acétate d'éthyle 1. On empâte dans le pentane le produit obtenu. On obtient 2,76 g de produit recherché.

Rendement 27%

STADE E :

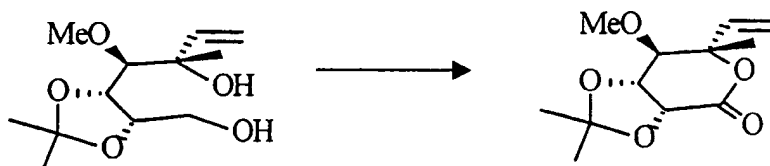
5



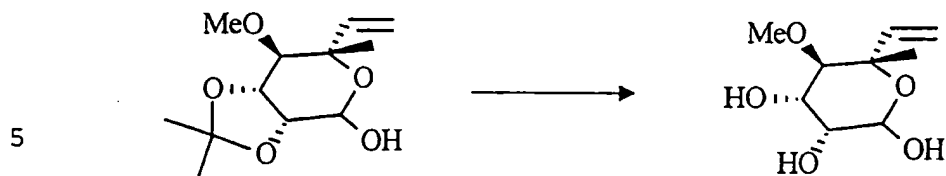
On met en solution 2,79 g de produit du stade précédent dans 15 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à 0°C, on ajoute goutte à goutte, 11,8 ml de solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. On agite 1 heure à la température ambiante. On ajoute 200 ml d'un mélange d'heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec 200 ml d'une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium molaire, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie de silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène à 5% méthanol. On obtient 1,2 g de produit recherché. Rendement : 86%

STADE F :

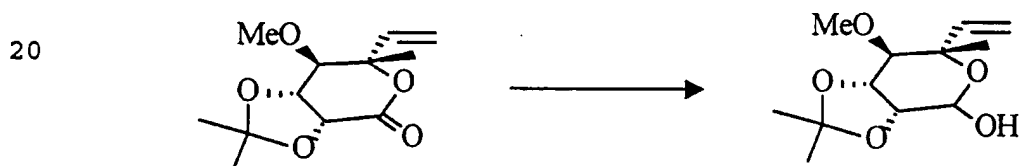
20



On met en solution 1,2 g de produit du stade précédent dans 12,5 ml de chlorure de méthylène. Sous argon, à température ambiante, on ajoute 6,67 ml de triéthylamine et 12,5 ml de diméthylsulfoxyde stocké sur tamis moléculaire. La solution est refroidie à environ 5°C avec un bain de glace-eau et on ajoute par fraction 2,39 g de pyridine sulfurtrioxide sans que la température ne dépasse 15°C. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, la réaction est terminée. On agite 1 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé dans 100 ml de solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium molaire, la phase aqueuse est extraite deux fois avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On empâte le produit obtenu dans du pentane. On obtient 0,75 g de produit recherché. Rendement : 59%

STADE G :

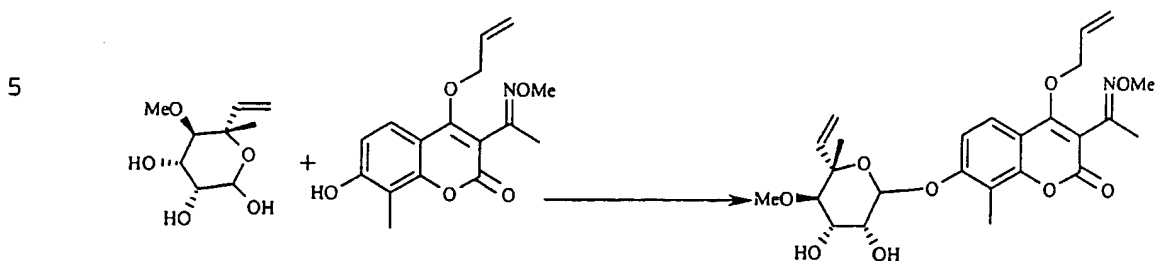
- On met en solution 0,73 g du produit du stade précédent dans 30 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à -6°C, on ajoute 2,5 ml de solution à 1,5 M de DIBAL dans le toluène
- 10 On agite 1 heure 30 à -6°C. Le milieu réactionnel est versé dans une solution à 1M de tartrate double de sodium et potassium ; la phase aqueuse est extraite avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium à 10%,
- 15 séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On empâte le produit obtenu dans du pentane. On obtient 0,95 g de produit recherché. Rendement quantitatif.

STADE H :

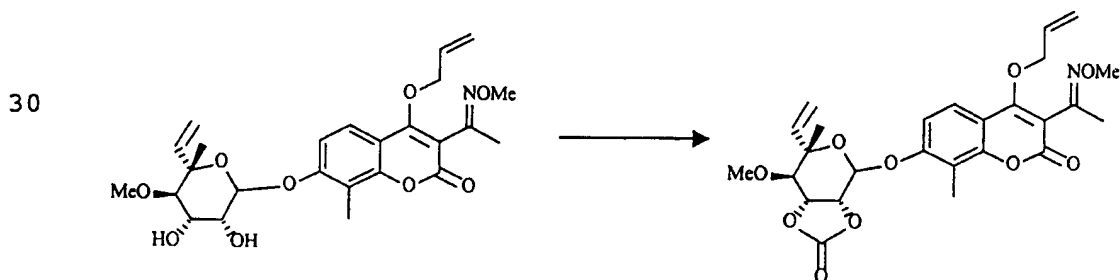
- On met en émulsion 0,9 g de produit du stade précédent dans 5 ml de solution d'acide sulfurique à 0,05 N. Après 1 heure de chauffage à 70°C, la réaction est terminée. On laisse revenir à température ambiante ; le milieu réactionnel est extrait au pentane et la phase aqueuse est neutralisée avec 0,1 g de carbonate de baryum ( La suspension est agitée une
- 30 heure à température ambiante ( pH=7), puis filtrée et évaporée à sec. Pour sécher le produit, on fait deux entraînements au toluène, puis on solubilise dans du chlorure de méthylène, sèche la solution sur sulfate de magnésium et évapore à sec. On obtient 0,5 g de produit recherché.
- 35 Rendement 86%.

**EXEMPLE 7 :** 7-[[[6-déoxy-5-C-éthényle-4-O-méthyle-3-O-[[[(2-propynyloxy) amino] carbonyl] - .bêta.-D-gulopyranosyl] oxy]-4-hydroxy-3-[1-(méthoxymino)éthyle]-8-méthyle-2H-1-benzopyran-2-

one

STADE A :

- 10 On met en solution 0,5 g de produit de la préparation 5 dans 17 ml de chlorure de méthylène. A température ambiante, sous argon, on ajoute 0,89 g de coumarine préparée comme indiqué dans la demande de brevet international WO9747634 et 0,76 g de triphénylphosphine. La suspension est refroidie à 0°C, on
- 15 ajoute goutte à goutte 0,45 ml de DEAD. La suspension est agitée 1 heure à température ambiante. On ajoute de nouveau 0,63 g de triphénylphosphine et à 0°C, 0,37 ml de DEAD. On obtient une solution jaune. Après 1 heure d'agitation à
- 20 température ambiante, on ajoute 10 ml de pentane pour faire précipiter le DEAD réduit. La suspension est filtrée, le filtrat est évaporé à sec et purifié par chromatographie sur silice avec le mélange éluant toluène 97/alcool isopropylique 3 (on finit l'élution avec 6%). Le produit obtenu en
- 25 mélange est ensuite filtré sur silice 60 en éluant avec le mélange heptane 1/éther 2 puis éther. On obtient 0,55 g de cristaux blancs. Rendement : 47%.

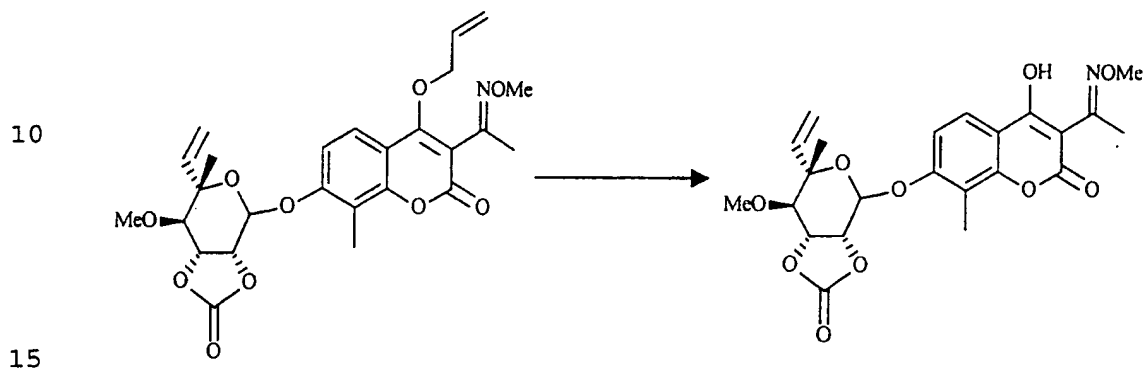
STADE B :

- 35 On met en solution 0,55 g de produit du stade précédent dans 7 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 0,364 g de carbonyl-diimidazole et le mélange réactionnel est chauffé 1 heure au reflux. Le milieu réactionnel est dilué avec 40 ml de mélange

heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogéné-sulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 0,5 g de produit recherché.

5 Rendement : 88%

STADE C :



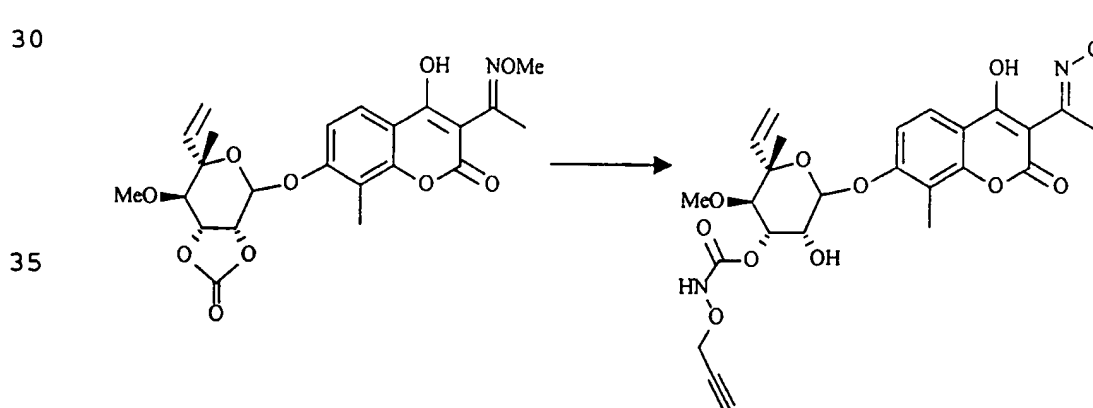
On met en solution 0,5 g de produit du stade précédent dans 12 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 0,82 ml de diisopropylamine et à 0°C, 0,11 g de palladium tétrakistriphénylphosphine (0,1 équivalent). On agite pendant 20 minutes à 0°C.

20 Le milieu réactionnel est dilué avec 50 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 0,58 g de produit brut qui est purifié par chromatographie

25 sur silice en éluant avec le mélange heptane 3/acétate d'éthyle 1. On obtient 0,257 g de produit recherché.

Rendement : 57%.

STADE D :

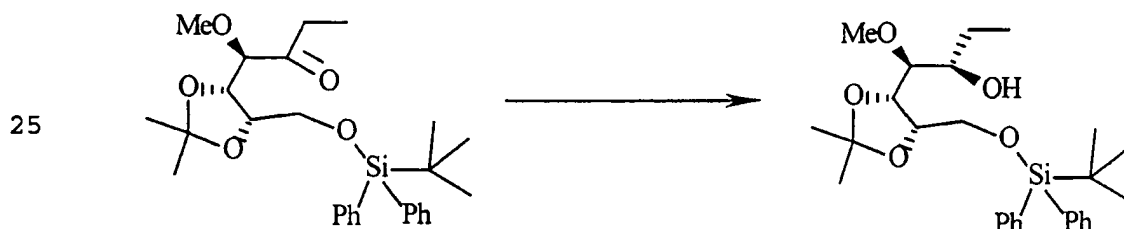


On met en solution 0,257 g de produit du stade précédent dans

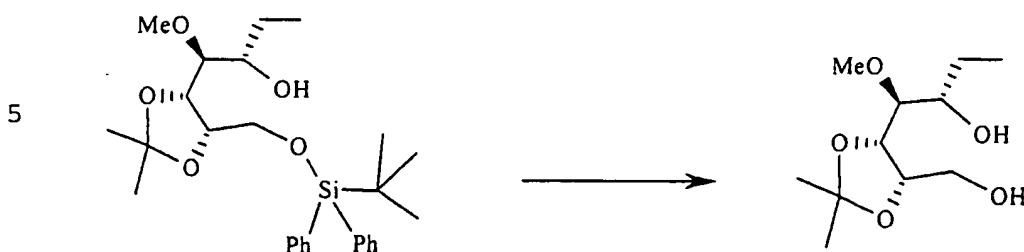
2,5 ml de pyridine séchée sur potasse. A température ambiante, on ajoute 0,58 g du chlorhydrate de la propargyl-hydroxylamine et 0,057 g de perchlorate de lithium. Le milieu réactionnel est agité 48 heures à température  
5 ambiante. On dilue avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium. On obtient 0,28 g de produit recherché. Le produit brut obtenu est mis en solution dans 5 ml d'éthanol, on  
10 ajoute 0,45 g de chlorhydrate de méthylhydroxylamine et 0,58 g d'acétate de sodium. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à température ambiante. On dilue avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution dihydrogénophosphate de sodium (1 M), séchée  
15 sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 0,3 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène 80/acétate d'éthyle 19/acide acétique 1. On obtient 0,090 g de produit recherché. Rendement : 31%.

## 20 Préparation 6

### STADE A :

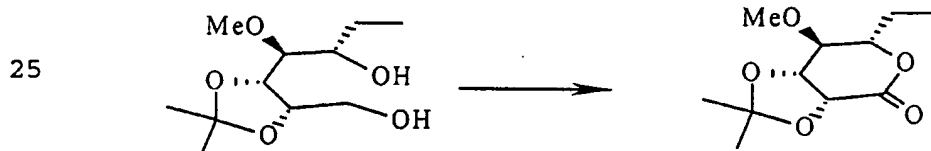


On met en solution 10,5 g dans 110 ml de tétrahydrofurane.  
30 Sous argon, à -6°C, on ajoute 329 ml de solution de tétraborohydrure de zinc à 0,135 M dans l'éther. On laisse agiter 30 minutes sans bain de glace, la réaction est alors terminée. On ajoute une solution de dihydrogénophosphate de sodium (M). La phase aqueuse est extraite avec un mélange  
35 heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 10,5 g de produit recherché qui est purifié par chromatographie en éluant avec le mélange heptane 4/acétate d'éthyle 1. On obtient 8,75 g de produit recherché. Rendement : 83%

STADE B :

- 10 On met en solution 8,75 g du produit du stade précédent dans 100 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à 0°C, on ajoute 37 ml de solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, on ajoute 200 ml d'un mélange d'heptane 1/acétate d'éthyle 2.
- 15 La phase organique est lavée avec 200 ml d'une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium molaire, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le produit brut (10,5 g) est purifié par chromatographie en éluant sur silice le mélange chlorure de méthylène à 20% d'acétone. On obtient
- 20 3,6 g de produit recherché.

Rendement : 78%.

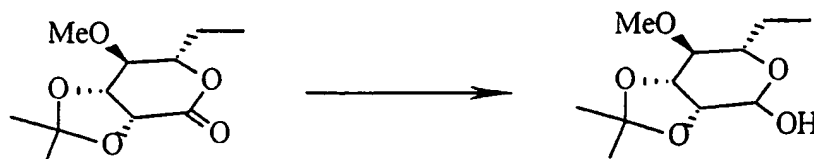
STADE C :

- On met 3,57 g de produit du stade précédent dans 38 ml de chlorure de méthylène. Sous argon, à température ambiante, on
- 30 ajoute 20,5 ml de triéthylamine et 38 ml de diméthylsulfoxyde. La solution est refroidie à environ 5°C et on ajoute 7,6 g de pyridine sulfur trioxide sans que la température ne dépasse 15°C. On agite pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est versé dans 500 ml de solution aqueuse
- 35 de dihydrogénophosphate de sodium molaire, la phase aqueuse est extraite deux fois avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec deux fois 500 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le produit brut cristallise et est empâté dans du

pentane. On obtient 1,92 g de produit recherché. Rendement : 56%

STADE D :

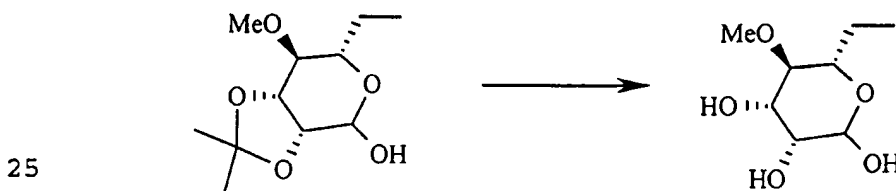
5



On met en solution 1,9 g de produit du stade précédent dans  
 10 10 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à 0°C, on ajoute 6,66  
 ml de solution à 1.5M de DIBAL dans le toluène. On agite  
 pendant 1 heure 30. Le milieu réactionnel est versé dans 100  
 ml de solution à 1M de tartrate double de sodium et  
 potassium ; la phase aqueuse est extraite avec un mélange  
 15 heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée  
 avec 150 ml de solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium  
 à 10%, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec.  
 On obtient 1,9 g de produit recherché.

Rendement : Quantitatif

20 STADE E :



25

On met en émulsion 1,95 g de produit du stade précédent dans  
 11,5 ml de solution d'acide sulfurique à 0,05 N. On chauffe  
 pendant 1 h 30 à 70°C. On laisse revenir à température  
 30 ambiante et le milieu réactionnel est neutralisé avec 0,3 g  
 de carbonate de baryum. La suspension est agitée une heure à  
 température ambiante (pH=7), puis filtrée et évaporée à sec.  
 Pour sécher le produit, on fait deux entraînements au  
 toluène. Après séchage (une nuit à 40°C en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>),  
 35 on obtient 1,2 g de produit recherché.

Rendement : Quantitatif

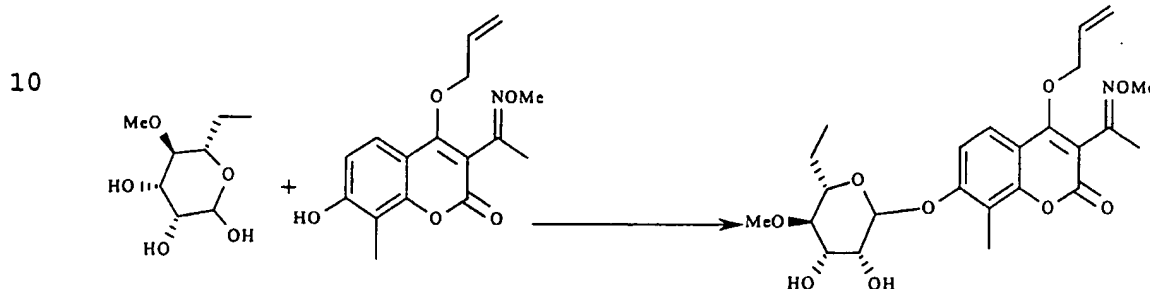
EXEMPLE 8 :

7-[(6-déoxy-6-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[[2-propynyloxy]-  
 amino]carbonyl]-.alpha.-L-mannopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-

méthyl-3-[1-[(2-propynyloxy)imino]éthyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-one

7-[(6-déoxy-6-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[(2-propynyloxy)-amino]carbonyl)-.alpha.-L-mannopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-3-[1-  
5 (méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-3-yl]2-one

STADE A :

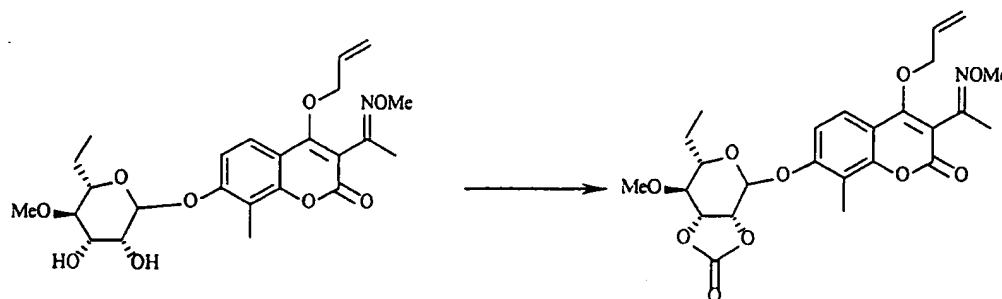


On met en solution 1,16 g du produit de la préparation 6 dans 25 ml de chlorure de méthylène. A température ambiante, sous argon, on ajoute 2,19 g de coumarine 7-hydroxy-3[(méthoxyimino) méthyl]-8-méthyl-4-(2-propényloxy)-2H-1-benzopyran-2-one préparé comme indiqué dans la demande de brevet international W09747634 et 1,89 g de triphénylphosphine. La suspension est refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 1,12 ml de DEAD. La suspension est agitée 1 heure à température ambiante. On ajoute de nouveau 1,58 g de triphénylphosphine et à 0°C 0,93 ml de DEAD. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, on ajoute 50 ml de pentane pour faire précipiter le DEAD réduit. La suspension est filtrée, le filtrat est évaporé à sec et purifié par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange toluène à 3% d'alcool isopropylique. On obtient 0,870 g de cristaux blancs et 0,850 g de mélange contenant des traces de DEAD réduit. Le produit est filtré rapidement sur 100 g de silice 60 en éluant à l'éther. On obtient 0,4 g de produit recherché.

35 Poids total : 1,27 g. Rendement : 44%

STADE B :

5



10

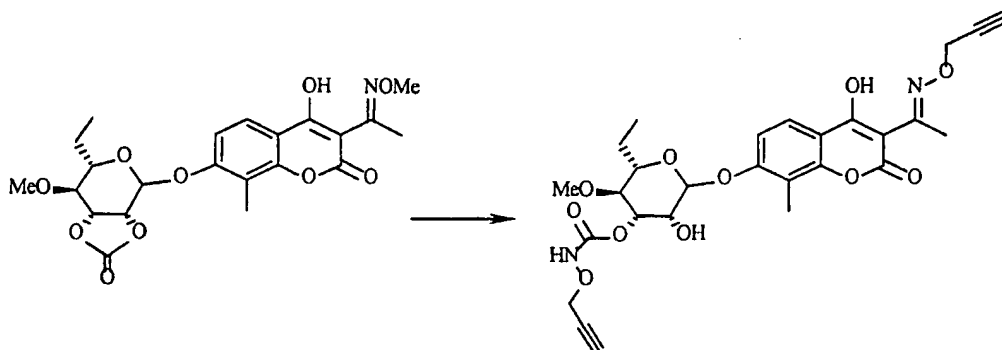
On met en solution 1,27 g du produit du stade précédent dans 10 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 0,85 g de carbonyldiimidazole et chauffe 1 heure au reflux. Le milieu réactionnel est dilué avec 50 ml de mélange heptane 1/

15 acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec deux fois 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 1,41 g de produit recherché.

Rendement : Quantitatif

20 STADE C :

25



30 On met en solution 0,6 g de produit du stade précédent dans 6,5 ml de pyridine séchée sur potasse. A température ambiante, on ajoute 1,5 g du chlorhydrate de la propargylhydroxylamine et 0,149 de perchlorate de lithium. On agite pendant 48 heures à température ambiante. On dilue avec un

35 mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium. On obtient 1,8 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène 80/acétate d'éthyle 19/acide

acétique 1. On obtient 186 mg de produit recherché isomère en 3, 400 mg isomère en 2.

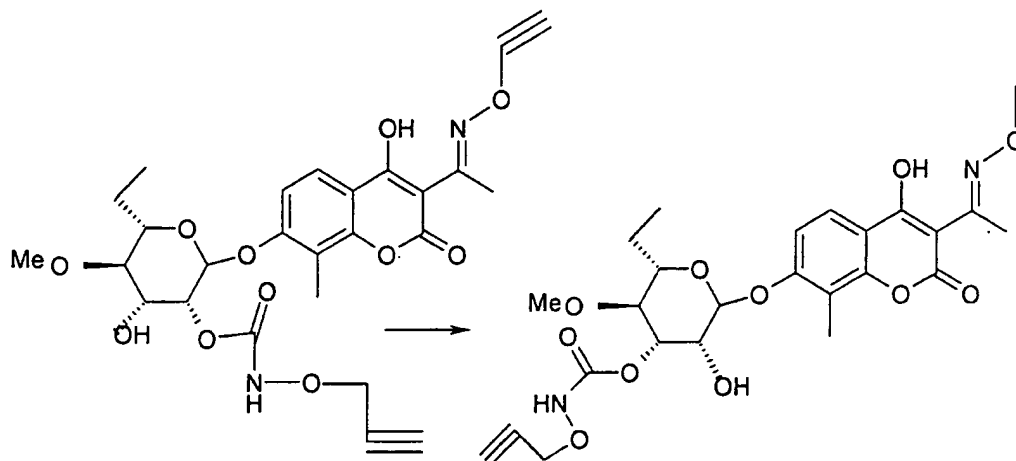
Rendement : 74% Ouverture du carbonate dont 30% isomère en 3.

STADE D :

5

10

15



On met en solution 0,4 g de produit du stade précédent (isomère en 2) dans 10 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 100  $\mu$ l de DBU. On agite pendant 24 heures à la température ambiante. On dilue avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution de dihydrogéno-phosphate de sodium à 1 M, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Dans un ballon de 100 ml, 0,4 g du mélange obtenu précédemment est mis en solution dans 10 ml d'éthanol. A température ambiante, on ajoute 0,59 g de

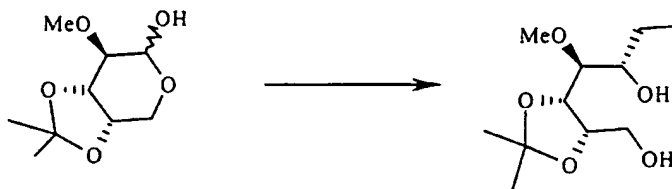
25 chlorhydrate de méthylhydroxylamine et 0,76 g d'acétate de sodium. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à température ambiante. On dilue avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution de dihydrogénophosphate de sodium à 1 M, séchée sur

30 sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 0,45 g de produit brut qui est purifié sur silice avec le mélange éluant chlorure de méthylène 80/acétate d'éthyle 19 / acide acétique 1. On isole uniquement l'isomère en 3 attendu. On obtient 0,140 g de produit recherché.

35 Rendement : 37%

Préparation 7

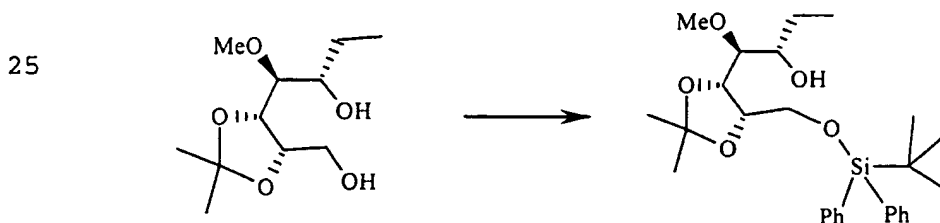
STADE A :



5

On met en solution 26,8 g de produit sous argon dans 250 ml de tétrahydrofurane. On ajoute à 0°C sous argon, goutte à goutte, 400 ml de solution de bromure d'éthylmagnésium 1 M dans le tétrahydrofurane. La solution est agitée 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et est dilué avec 100 ml d'heptane. Pour neutraliser l'excès de magnésien, on ajoute goutte à goutte 300 ml d'une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium molaire. Les sels de magnésium précipitent. On ajoute 200 ml d'un mélange d'heptane 1/acétate d'éthyle 2 et 150 ml d'une solution à 10% d'hydrogénosulfate de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec.

On obtient 29 g de produit qui est chromatographié sur silice en éluant avec le mélange Heptane 1/acétate d'éthyle 4. On obtient 17 g de produit recherché. Rendement 52%.

STADE B :

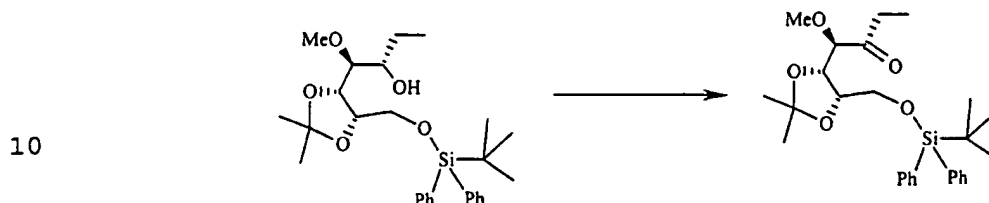
25

On met en solution 16,7 g de produit du stade précédent sous argon dans 150 ml de diméthylformamide. On ajoute 10,07 g d'imidazole puis à 0°C sous argon, goutte à goutte pendant 30 minutes, 19,23 ml de chlorure de diphénylterbutylsilyle. La solution est agitée 1h30 à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué avec 400 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium molaire, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec.

On obtient 38 g de produit qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène à 10% d'acétone. On obtient : 33,23 g de produit recherché.

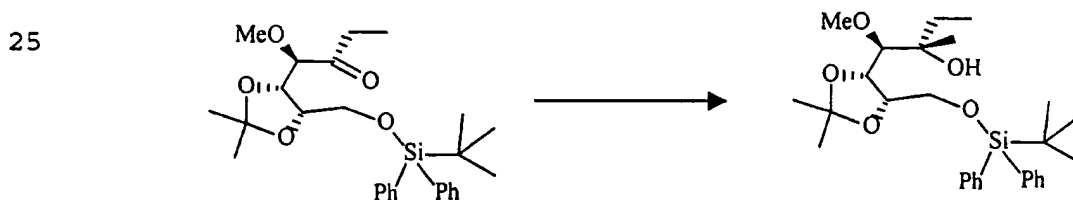
5 Rendement : Quantitatif

STADE C :



On met en suspension 22,57 g de pyridinium chlorochromate 0,104 moles dans 300 ml de chlorure de méthylène. On ajoute  
15 alors 110 g de tamis moléculaire 4Å. A cette suspension, on introduit 33 g de produit du stade précédent en solution dans 100 ml de chlorure de méthylène. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, la suspension est filtrée. Le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu (35  
20 g) est purifié sur silice avec le mélange éluant heptane 4/acétate d'éthyle 1. On obtient 27 g de produit recherché. Rendement 83%.

STADE D :



30 On met en solution 16,5 g de produit du stade précédent dans 150 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à -5°C, on ajoute goutte à goutte, 17,52 ml de solution (3M) de bromure de méthylmagnésien dans l'éther. On agite 1 heure à la température ambiante. A 0°C, on neutralise l'excès de  
35 magnésien avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium à 1M. On ajoute 200 ml d'un mélange d'heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec 200 ml d'une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium

molaire, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On empâte dans du pentane le produit obtenu.

On obtient 14,85 g de produit recherché. Rendement : 87%

STADE E :

5



10

On met en solution 14,85 g de produit du stade précédent dans 150 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à 0°C, on ajoute goutte à goutte, 33 ml de solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane.

15 Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, la réaction est terminée. On ajoute 200 ml d'un mélange d'heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec 200 ml d'une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium molaire, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le produit brut est purifié sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène à 15% d'acétone puis à 30% d'acétone. On obtient 7,85 g de produit recherché  
Rendement : Quantitatif

STADE F :

25



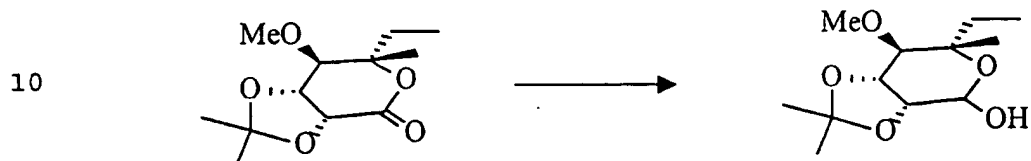
30 On met en solution 7,85 g de produit du stade précédent dans 82,5 ml de chlorure de méthylène. Sous argon, à température ambiante, on ajoute 44,5 ml de triéthylamine et 82,5 ml de diméthylsulfoxyde stocké sur tamis moléculaire. La solution est refroidie à environ 5°C avec un bain de glace-eau et on  
35 ajoute par fraction 15,8 g de pyridine sulfur trioxide sans que la température ne dépasse 15°C. On agite pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est versé dans 1 litre de solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium molaire,

la phase aqueuse est extraite avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 .La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le produit obtenu est empâté dans du pentane.

5 On obtient 5,77 g de produit recherché.

Rendement 80%.

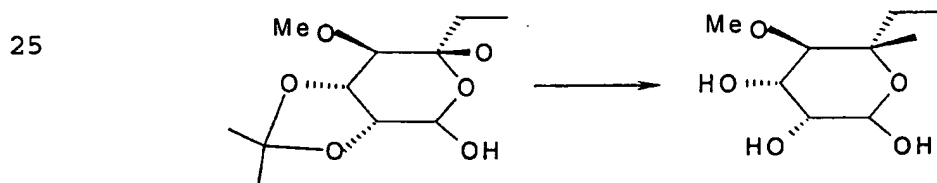
STADE G :



On met en solution 5,46 g de produit du stade précédent dans 25 ml de tétrahydrofurane. Sous argon, à 0°C, on ajoute 16,7 ml de solution à 1.5M de DIBAL dans le toluène.

On agite pendant 1 heure 30 à 0°C. Le milieu réactionnel est versé dans 250 ml de solution à 1 M de tartrate double de sodium et potassium ; la phase aqueuse est extraite avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 .La phase organique est lavée avec 150 ml de solution aqueuse de sulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 5,5 g de produit recherché. Rendement : Quantitatif

STADE H :



On met en émulsion 5,5 g du produit du stade précédent dans 32 ml de solution d'acide sulfurique à 0,05 N. Après une heure 30 de chauffage à 70°C, la réaction est terminée. On laisse revenir à température ambiante et le milieu réactionnel est neutralisé avec 0,6 g de carbonate de baryum ; la suspension est agitée une heure à température ambiante (pH=7), puis filtrée sur papier filtre milipore et évaporée à sec. Pour sécher le produit, on fait deux entraînements au toluène. On sèche à 40°C en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, on obtient 4,8 g de résidu gommeux blanc.

Rendement quantitatif.

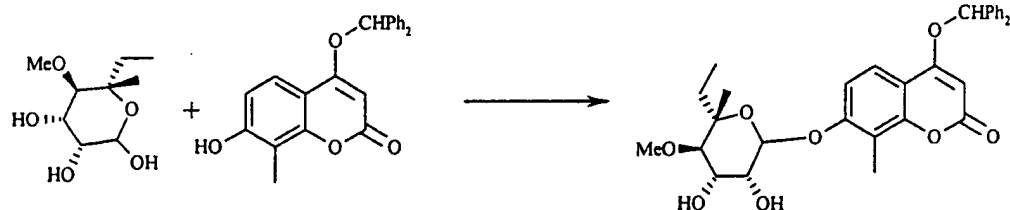
**EXEMPLE 9**

Acide (2-propynyloxy) - carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-éthyl-4-O-méthyl-.bêta.-D-gulopyranosyl) oxy] -4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-[(2-propynyloxy) imino] éthyl] -2H-1-benzopyran-2-one

Acide (2-propynyloxy) - carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-éthyl-4-O-méthyl-.bêta.-D-gulopyranosyl) oxy] -4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino] éthyl] -8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

Acide (2-propynyloxy) - carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-éthyl-4-O-méthyl-.bêta.-D-gulopyranosyl) oxy] -3-[1-(éthoxyimino) éthyl] -4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one  
STADE A :

15

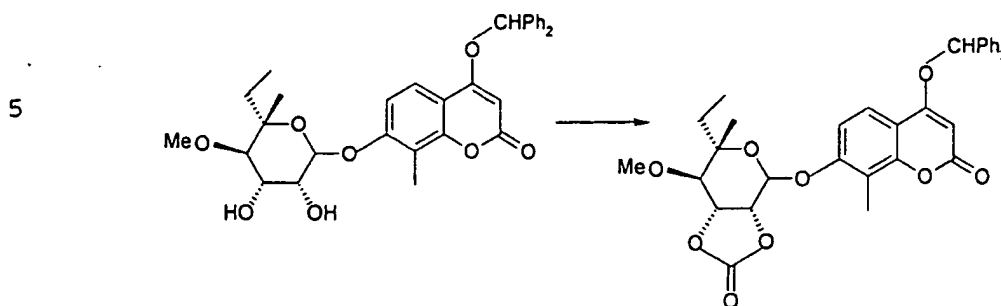


20

On met en solution 4,8 g du produit de la préparation 7 dans 100 ml de chlorure de méthylène. A température ambiante, sous argon, on ajoute 9,98 g de coumarine et 7,23 g de triphénylphosphine. La suspension est refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte, 4,34 ml DEAD. La suspension légèrement jaune est agitée 1 heure à température ambiante. On ajoute de nouveau 6 g de triphénylphosphine et à 0°C 3,57 ml de DEAD. On obtient une solution jaune. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, on ajoute 50 ml de pentane pour faire précipiter le DEAD réduit. La suspension est filtrée, le filtrat est évaporé à sec et purifié sur 1,750 Kg de silice 60 avec le mélange éluant toluène à 3% puis 6 % d'alcool isopropylique. On obtient 10 g de cristaux blancs contenant des traces de DEAD réduit. Le produit est filtré rapidement sur silice 60 avec le mélange éluant heptane 1/acétate d'éthyle 2 pour éliminer le DEAD réduit, puis avec le mélange chlorure de méthylène à 95/méthanol 5

pour obtenir 7,3 g de produit attendu. Rendement : 58%

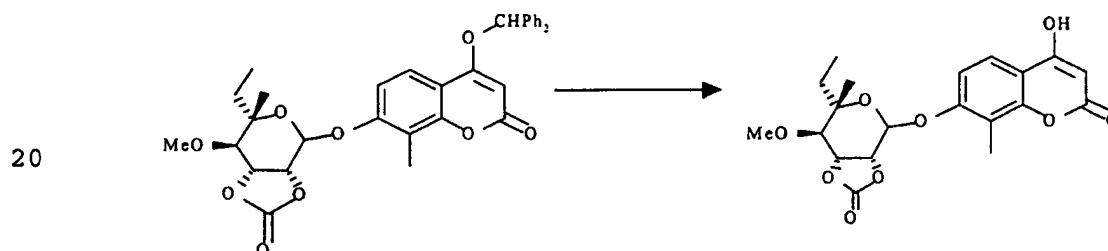
STADE B :



10 On introduit 7,2 g de produit du stade précédent dans 100 ml de THF. On ajoute 4,41 g de carbonate diimidazole et chauffe une heure au reflux. On verse dans 150 ml de solution d'hydrogénophosphate à 10% et extrait avec un mélange d'hexane acétate d'éthyle. On sèche et obtient 7,1 g de

15 produit recherché.

STADE C :



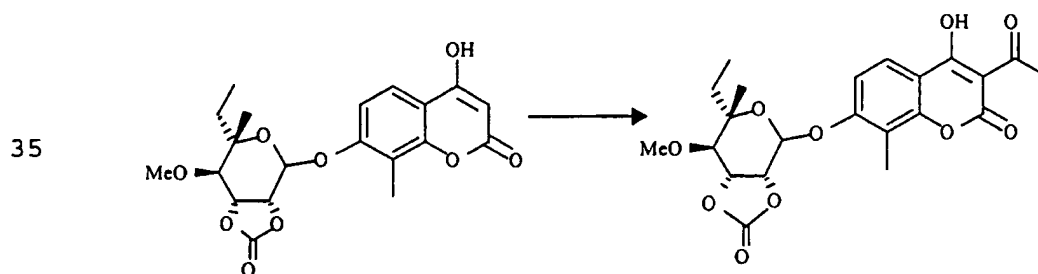
On met en solution 7,1 g de produit dans 100 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 0,7 g de palladium sur charbon et

25 on met sous atmosphère d'hydrogène. Après 3 heures d'agitation, la réaction est terminée. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le produit est recristallisé dans un mélange éther/pentane.

On obtient 4,75 g de produit recherché.

30 Rendement : 95%

STADE D :



On met en solution 1,5 g de produit obtenu au stade

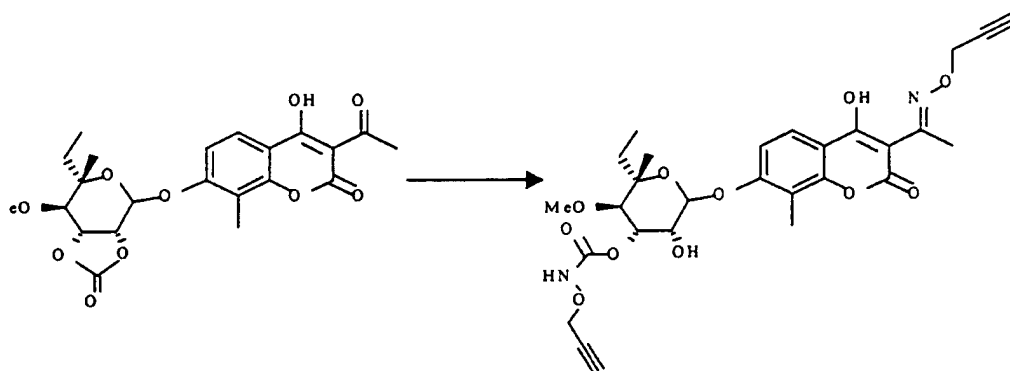
précédent dans 25 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 0,99 g de diméthylaminopyridine et sous argon, à 0°C, goutte à goutte, 0,38 ml d'anhydride acétique. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, on ajoute 95 µl d'anhydride acétique et 0,225 g de diméthylaminopyridine. On agite 45 minutes. Le milieu réactionnel est dilué avec 100 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec deux fois 150 ml d'une solution aqueuse dihydrogénophosphate de sodium à 1M, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On isole le produit attendu. On obtient 1,56 g de produit recherché.

Rendement : 93%

STADE E :

15

20

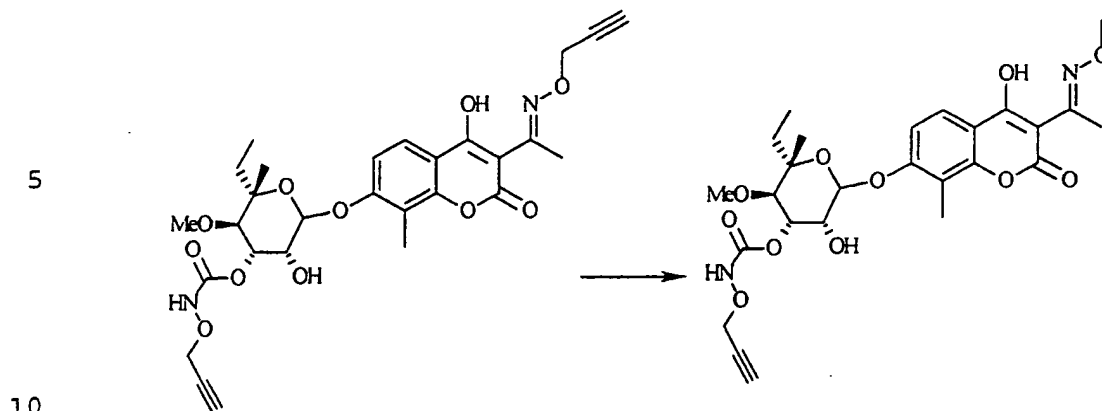


On met en solution 1,5 g de produit du stade précédent dans 15 ml de pyridine séchée sur potasse. A température ambiante, on ajoute 3,6 g du chlorhydrate de la propargyl-hydroxylamine et 0,36 g de perchlorate de lithium. Le milieu réactionnel est agité 48 heures à température ambiante. On dilue avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution d'hydrogé-nosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium.

On obtient 1,8 g de produit recherché. 200 mg de ce produit brut est purifié sur silice avec le mélange éluant chlorure de méthylène à 80/terbutylméthyléther 20. On obtient 90 mg de produit recherché, isomère en 3 et 75 mg d'isomère en 2

Rendement : 77% 55/45 en isomère 3

STADE F :

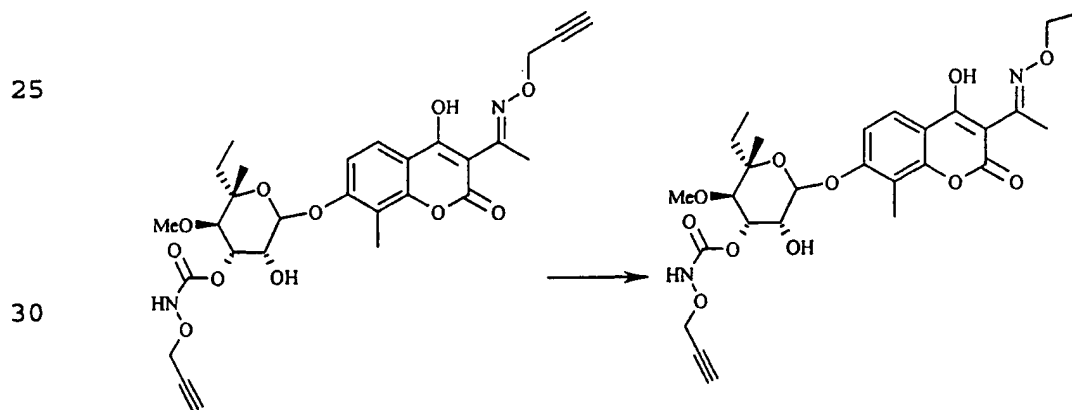


On met en solution 0,5 g de produit du stade précédent dans 5 ml d'éthanol. A température ambiante, on ajoute 0,85 g de chlorhydrate de méthylhydroxylamine et 0,94 g d'acétate de potassium. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à

15 température ambiante. On dilue avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution dihydrogénophosphate de sodium à 1 M, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient un produit brut qui est purifié sur silice avec le mélange éluant

20 chlorure de méthylène à 20% de terbutylméthyléther. On obtient : 0,095 g de produit recherché.

STADE G :



On opère comme indiqué au stade F en utilisant 0,85 g de

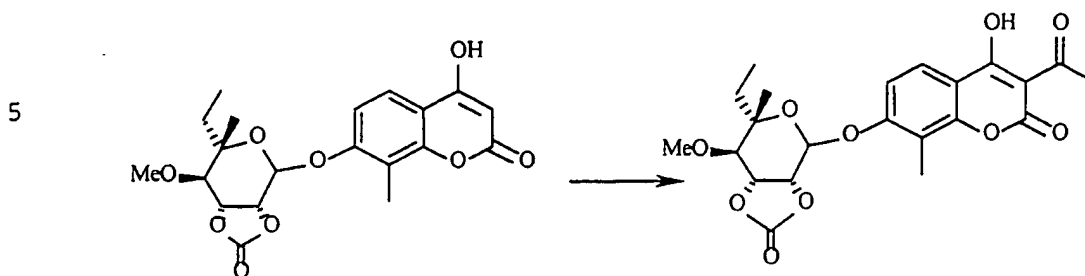
35 chlorhydrate d'éthyle hydroxylamine. On obtient 0,103 g du produit attendu isomère en 3.

EXEMPLE 10

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-éthyl-4-O-méthyl-.bêta.-D-gulopyranosyl)oxy]-3-[1-(méthoxy

imino)propyl]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

STADE A :

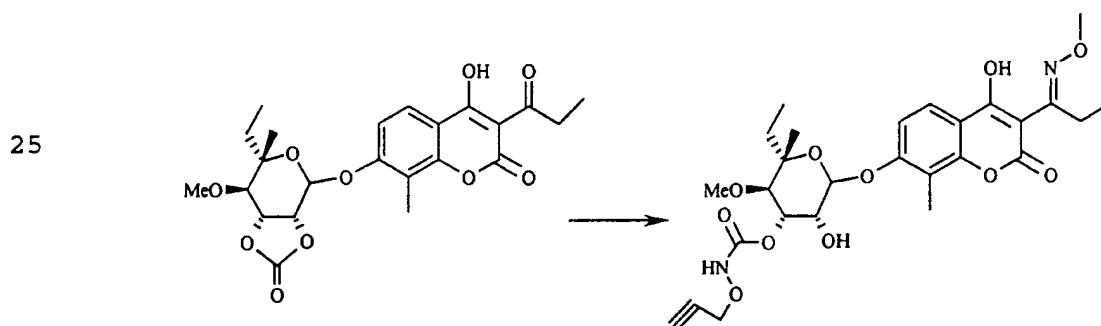


10 On met en solution 0,6 g de produit obtenu comme au stade C' de l'exemple 9 dans 15 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 0,36 g de diméthylaminopyridine et sous argon, à 0°C, goutte à goutte, 0,20 g d'anhydride propionique. On agite 30 minutes à 0°C puis 1 heure à température ambiante. Le milieu

15 réactionnel est dilué avec 100 ml de mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse dihydrogénophosphate de sodium à 1 M, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 0,6 g de produit recherché.

20 Rendement : 68%

STADE B :



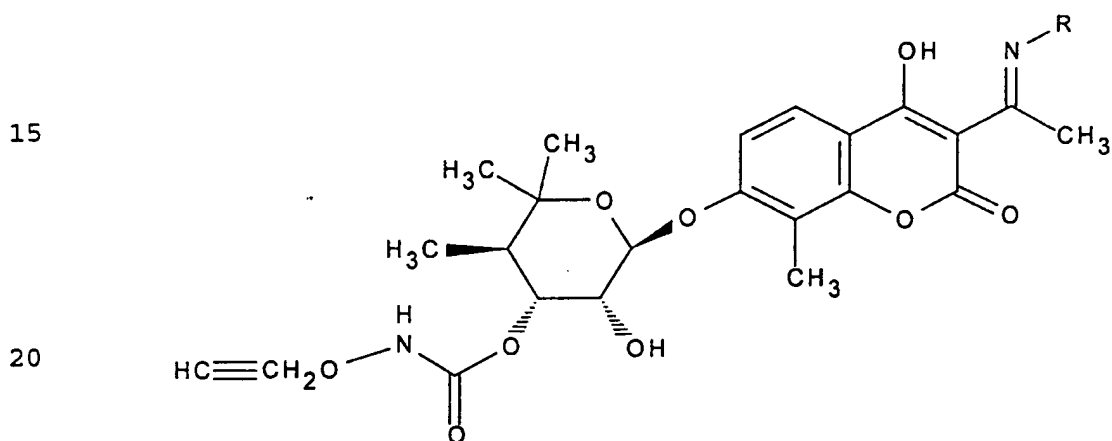
30 On met en solution 0,6 g de produit du stade précédent dans 6 ml de pyridine séchée sur potasse. A température ambiante, on ajoute 1,39 g du chlorhydrate de la propargylhydroxylamine et 0,13 g de perchlorate de lithium. Le milieu réactionnel est agité 48 heures à température ambiante. On

35 dilue avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium. On obtient 0,56 g de produit que l'on met en solution dans 10 ml d'éthanol, on ajoute 1,07 g de chlorhydrate de

méthylhydroxylamine et 1,39 g d'acétate de sodium.

Le milieu réactionnel est agité 5 heures à température ambiante. On dilue avec un mélange heptane 1/acétate d'éthyle 2 et la phase organique est lavée avec une solution

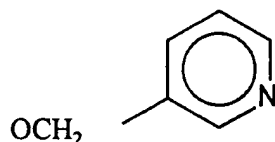
- 5 dihydrogénophosphate de sodium à 1 M, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. On obtient 0,45 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène à 20% de tertbutylméthyléther. On obtient 0,170 g de produit recherché.
- 10 En opérant comme précédemment, on a également préparé les produits répondant à la formule :



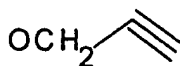
R :

$O(CH_2)_2Br$

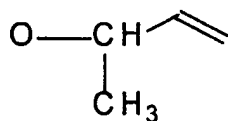
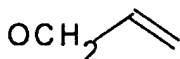
25

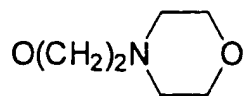


30

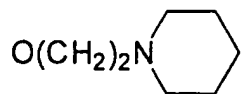


35

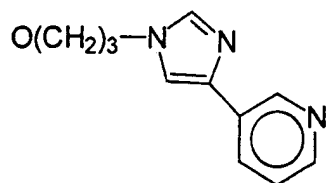




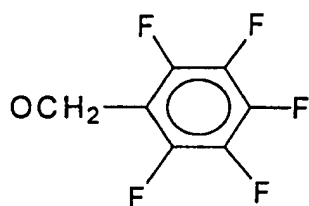
5



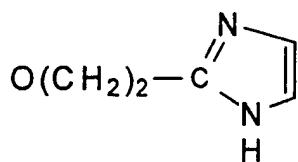
10



15



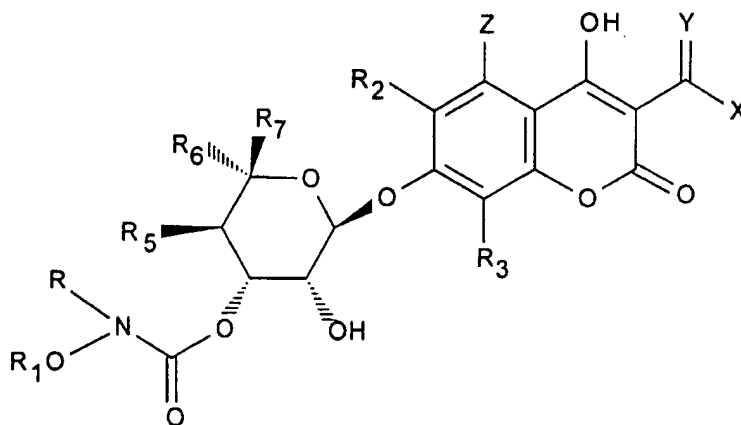
20



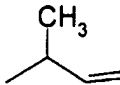
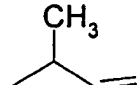
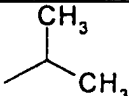
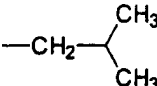
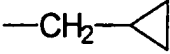
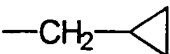
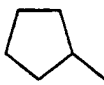
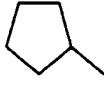
25

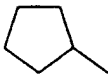
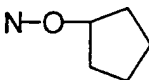
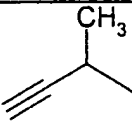
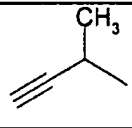
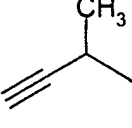
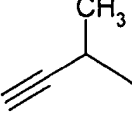
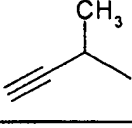

En opérant comme précédemment on a obtenu les produits suivants répondant à la formule (I) :


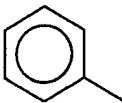
30



35

R1	R	R5	R6	R7	R2	R3	Z	Y	X
H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> Bz	O	NH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> -C=CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> -C=CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>2</sub> Bz	O	NH <sub>2</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Bz	O	NH <sub>2</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>2</sub> Bz	O	NH <sub>2</sub>

R <sub>1</sub>	R	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Z	Y	X
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	
-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	CH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	-NOCH <sub>3</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	CH <sub>3</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	NOCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 
CH <sub>3</sub> -C≡C-CH <sub>2</sub> -	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
CH <sub>3</sub> -C≡C-CH <sub>2</sub> -	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>
N≡C-	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
N≡C-	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	NH <sub>2</sub>

R1	R	R5	R6	R7	R2	R3	Z	Y	X
N≡C-	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	
	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
ClCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
ClCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	O	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

En opérant comme précédemment on a préparé les produits suivants :

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 3-[1-[(5-chloro-  
5 1,2,3-thiadiazol-4-yl)méthoxy]imino]éthyl]-7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 3-[1-[(cyanométhoxy)imino]éthyl]-7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-  
10 méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 3-[1-[(2-aminoéthoxy)imino]éthyl]-7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-  
15 benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3[1-[(2-hydroxyéthoxy)imino]éthyl]-2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-[(3-pipéridinyl)oxy]imino]éthyl]-2H-1-benzopyran-2-one (isomère B)

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-

méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] -4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-[(3-pipéridinyl) oxy] imino] éthyl] -2H-1-benzopyran-2-one (isomère A)

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-  
5 méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] -4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-[(1-méthylethoxy) imino] éthyl] -2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 3-[1-[(cycobutyloxy) imino] éthyl] -7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-  
10 méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] -4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] -4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-(propoxyimino) éthyl] -2H-1-benzopyran-2-  
15 one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] -4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-[2,2,2-trifluoroéthoxy) imino] éthyl] -2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] -4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-[(pentafluorophényl)méthoxy] imino] éthyl] -2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-  
25 méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] -4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-[3-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl]propoxy] imino] éthyl] -2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] -4-  
30 hydroxy-8-méthyl-3-[1-[[2-(1-piperidinyl)éthoxy]-imino] éthyl] -2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] -4-

hydroxy-8-méthyl-3-[1-[[2-(4-morpholinyl)éthoxy]-  
imino]éthyl]-2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-  
méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-

- 5 hydroxy-8-méthyl-3-[1-(méthoxyimino)propyl]-2H-1-benzopyran-  
2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-  
méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-

- 10 hydroxy-8-méthyl-3-[1-[(2,2,2-trifluoroéthoxy)imino]propyl]-  
2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-  
méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-

hydroxy-8-méthyl-3-[1-(prppoxyimino)propyl]-2H-1-benzopyran-  
2-one

- 15 Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-  
méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-3-[1-  
(éthoxyimino)propyl]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[[2-propynyloxy)  
amino]carbonyl]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-3-[1-

- 20 (éthoxyméthoxy)imino]éthyl]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-  
benzopyran-2-one

7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[[2-propynyloxy)  
propynyloxy)amino]carbonyl].alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)  
oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-[[2-méthyl-4-thiazolyl)méthoxy]

- 25 imino]éthyl]-2H-1-benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-  
méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-

hydroxy-8-méthyl-3-[1-[[2-thiazolyl)méthoxy]imino]éthyl]-2H-  
1-benzopyran-2-one

- 30 Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-  
méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-  
hydroxy-8-méthyl-3-[1-[[3-furanyl)méthoxy]imino]éthyl]-2H-1-  
benzopyran-2-one

Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-[[ (3-thiényl)méthoxy]imino]éthyl]-2H-1-benzopyran-2-one

- 5 Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-3-[1-[[ (2-furanylméthoxy)imino]éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

- 10 Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-3-[1-[[ (3,5-diméthyl-isoxazol-4-yl)méthoxy]imino]éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

- Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-[1-(phénoxyimino)éthyl]-2H-1-benzopyran-2-one

- [[[1-[7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[[ (2-propynyloxy)amino]carbonyl]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]éthylidene]amino]oxy]acétate de méthyle
- 20

#### EXEMPLES DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

On a préparé des comprimés renfermant :

- Produit de l'exemple 1 ..... 150 mg  
Excipient q.s.p. .... 1 g  
25 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium

- Produit de l'exemple 5 ..... 150 mg  
Excipient q.s.p. .... 1 g  
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate  
30 de magnésium

On a également préparé des solutions injectables à partir des produits salifiés.

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

A - Méthode des dilutions en milieu liquide

On a préparé une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de 24 heures à l'étuve à 37 C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm<sup>3</sup>.

#### 10 Activité in vitro

CM1 en µg/ml

Sur les souches suivantes :

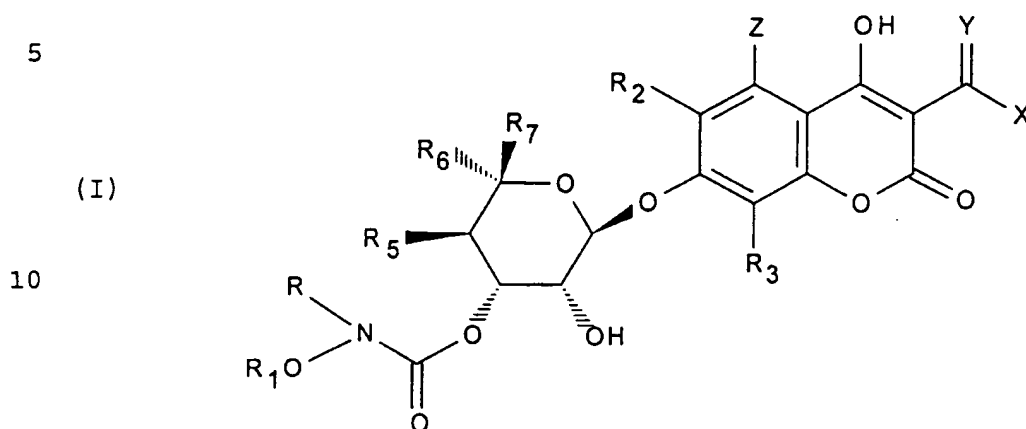
	Ex.1	Ex.2	Ex.3	Ex.4
Staph. aureus 011HT18	0,04	0,04	0,04	0,04
15 Staph. epidermidis 0126042	0,04	0,04	0,04	0,15
Staph. coag. negative 012HT5	0,3	0,04	0,15	0,15
Strepto. pyogene 02A1UC1	0,6	0,3	0,6	0,6
Strepto. pneumoniae 030BI2	0,04	0,08	0,08	0,15
Entero faecium 02D3IP2	0,08	0,6	1,2	1,2
20 Entero faecalis 02D2UC5	0,3	1,2	1,2	1,2

#### B - Inhibition de la gyrase B

Les produits sont des inhibiteurs de gyrase B ; la dose à 50% du surenroulement de l'ADN est inférieure à 5 µg/ml.

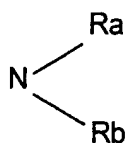
REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



15 dans laquelle :

- Y représente un atome d'oxygène, ou un radical N-Nalc<sub>1</sub> ou NOalc<sub>2</sub>, dans lequel alc<sub>1</sub> et alc<sub>2</sub> représentent un radical alkyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un radical hétérocyclique, par un ou plusieurs radicaux



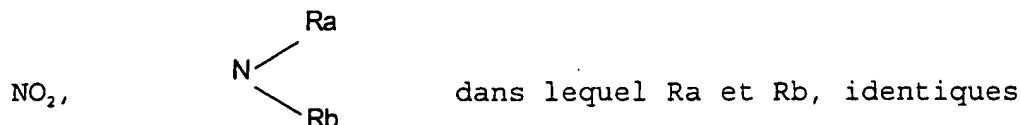
30 dans lequel Ra et Rb identiques ou différents

- l'un de l'autre représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont joints un hétérocycle pouvant renfermer en outre un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote,

X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre et

ou d'azote, linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un radical hétérocyclique, un ou plusieurs radicaux OH libres ou estérifiés,  $C\equiv N$ ,

5



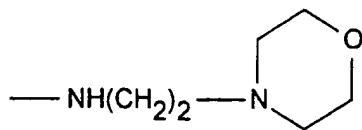
- 10 ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou Ra et Rb forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, le soufre ou l'oxygène, ou X représente  
15 un radical alkoxy ou un radical

O

||

- C-NORe dans lequel Re représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement  
20 substitué par un ou plusieurs des substituants indiqués ci-dessus,  
ou X représente un radical  $NRcRd$  dans lequel Rc et Rd identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants  
25 indiqués ci-dessus, ou Rc et Rd forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, le soufre ou l'oxygène,  
30 - Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical OH libre, étherifié ou estérifié,  
-  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,  
-  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un atome  
35 - d'halogène,  
- R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,  
-  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant

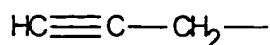
- jusqu'à 8 atomes de carbone, , éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical  $C\equiv N$ , un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone,
- $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un radical O-alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
  - ou bien  $R_6$  représente un radical alkyle ou  $CH_2$ -O-alkyle, dans lequel alkyle représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
  - $R_7$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
  - ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment avec l'atome de carbone qui les portent, un cycle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ainsi que les sels du composé de formule (I), lorsque les composés de formule (I) ont une fonction basique.
- 2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1, dans lesquels Y représente un atome d'oxygène.
- 3) Les composés de formule (I) dans lesquels Y représente un radical NO-alkyle dans lequel le radical alkyle renferme jusqu'à 4 atomes de carbone.
- 4) Les composés de formule (I) définis à la revendication 3, dans lesquels Y représente le radical  $NOC_2H_5$ .
- 5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels X représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone et notamment le radical  $CH_3$ .
- 6) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lesquels X représente un radical  $NH_2$ .
- 7) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels X représente le radical :



35

- 8) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des

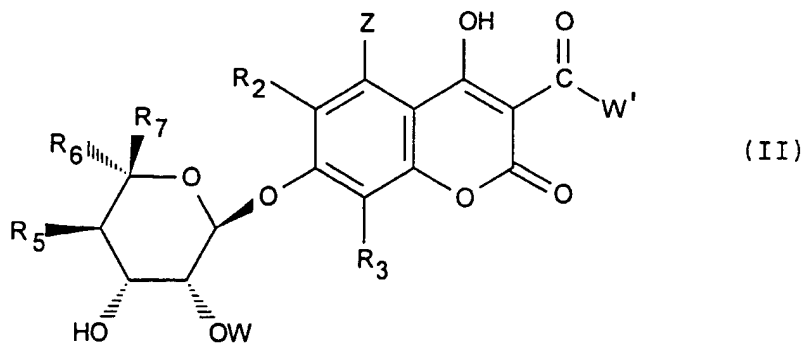
revendications 1 à 7 dans lesquels  $R_1$  représente un radical :



- 5 9) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8 dans lesquels R représente un atome d'hydrogène.
- 10 10) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans lesquels  $R_1$  représente un radical méthyle.
- 11) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10 dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.
- 15 12) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans lesquels  $R_2$  représente un atome d'hydrogène.
- 13) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 12 dans lesquels  $R_3$  représente un radical  $\text{OCH}_3$ .
- 20 14) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13 dans lesquels  $R_4$  représente un radical méthyle.
- 15) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14 dans lesquels  $R_5$  représente un radical méthyle.
- 25 16) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14 dans lesquels  $R_6$  représente un radical éthyle.
- 17) Les composés de formule (I), définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13 dans lesquels  $R_6$  et  $R_7$  forment avec l'atome de carbone qui les porte un radical cyclopentyle.
- 30 18) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dont les noms suivent :
  - acide (2-propynyloxy)carbamique 3' ester de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide
- 35

- acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-N-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamide
- 5 - acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one
- acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-3-[1-(éthoxyimino)éthyl]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one.
- 10 19) Les composés de formule (I) dont les noms suivent :
- Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[[6-déoxy-5-C-éthyl-4-O-méthyl-.bêta.-D-gulopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-3-
- 15 [1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one
- [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-(2-propynyloxy)-carbamate de 8-hydroxy-7-[4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino)éthyl]-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-9-yle.
- 20 20) A titre de médicaments, les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 18 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 21) A titre de médicaments les composés de formule (I) définis à la revendication 19 ainsi que leurs sels
- 25 pharmaceutiquement acceptables.
- 22) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 20 ou 21
- 23) Procédé de préparation des composés de formule (I)
- 30 définis à l'une quelconque des revendications 1 à 19 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)

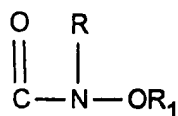
5



10

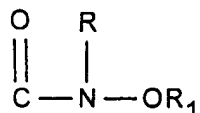
dans laquelle les radicaux  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  conservent leur signification précédente, OW représente un groupement hydroxyle bloqué et  $W'$  représente un radical alkyle ou Oalkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

15 - à l'action un agent susceptible d'introduire le radical



20

ou d'une suite d'opérations susceptibles d'introduire le radical



25

$R$  et  $R_1$  conservant leur signification précédente,

- à l'action d'un agent susceptible de libérer le radical hydroxyle du radical OW,

30 - à l'action éventuelle d'un agent susceptible de remplacer  $W'$  par le radical  $X$  différent de alkyle ou Oalkyle,

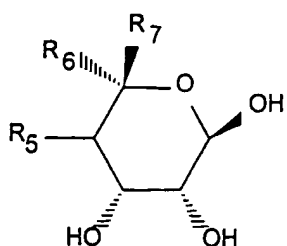
- à l'action éventuelle d'un agent susceptible d'introduire le radical  $Y$  différent de l'oxygène,

- à l'action éventuelle d'un agent de salification.

35 24) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formule (II) définis à la revendication 23.

25) Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que le produit de formule (II) est préparé par action d'un composé de formule (III)

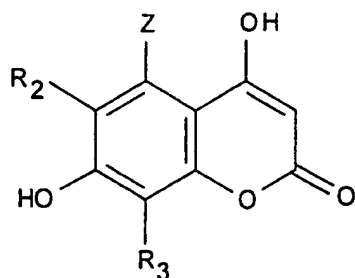
5



(III)

dans lequel  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  conservent leur signification  
10 précédente sur un composé de formule (IV)

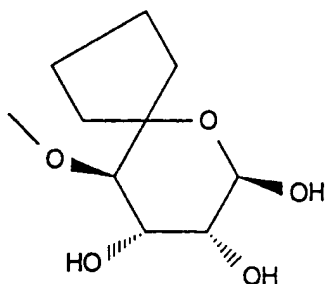
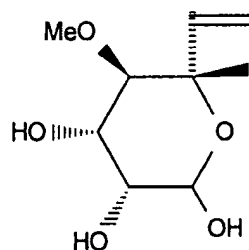
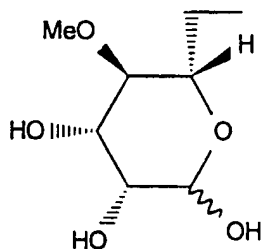
15



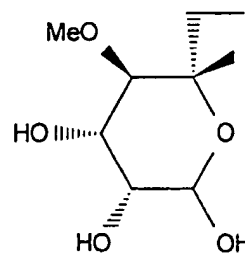
(IV)

dans lequel  $R_2$ ,  $R_3$  et  $Z$  conservent leur signification  
20 précédente, puis d'un agent de blocage du radical hydroxyle libre.

26) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de  
formule (III) définis à la revendication 25 suivants :



et



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00014

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07H17/075 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 47634 A (ROUSSEL UCLAF ;KLICH MICHEL (FR); LAURIN PATRICK (FR); MUSICKI BRA) 18 December 1997 see claims 1-19 ---	1-26
A	US 4 226 978 A (BOGUSLASKI ROBERT C ET AL) 7 October 1980 see the whole document -----	1,20-26

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 June 1999

Date of mailing of the international search report

16/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00014

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9747634 A	18-12-1997	FR 2749585 A	12-12-1997
		AU 3265997 A	07-01-1998
		CA 2258152 A	18-12-1997
		EP 0906326 A	07-04-1999
		NO 985790 A	10-02-1999
US 4226978 A	07-10-1980	CA 1133474 A	12-10-1982
		CA 1148080 A	14-06-1983
		US 4279992 A	21-07-1981
		US 4331590 A	25-05-1982

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Etat de l'Internationale No  
PCT/FR 99/00014

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07H17/075 A61K31/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07H A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 47634 A (ROUSSEL UCLAF ;KLICH MICHEL (FR); LAURIN PATRICK (FR); MUSICKI BRA) 18 décembre 1997 voir revendications 1-19 ----	1-26
A	US 4 226 978 A (BOGUSLASKI ROBERT C ET AL) 7 octobre 1980 voir le document en entier -----	1,20-26

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cite pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 juin 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/06/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scott, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Office International No

PCT/FR 99/00014

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9747634 A	18-12-1997	FR 2749585 A	12-12-1997
		AU 3265997 A	07-01-1998
		CA 2258152 A	18-12-1997
		EP 0906326 A	07-04-1999
		NO 985790 A	10-02-1999
US 4226978 A	07-10-1980	CA 1133474 A	12-10-1982
		CA 1148080 A	14-06-1983
		US 4279992 A	21-07-1981
		US 4331590 A	25-05-1982